

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNÉE 1972

N° D'ORDRE :

23

**ISOLEMENT, AU COURS D'UNE UVÉITE RÉCIDIVANTE, D'UN GERME DU GROUPE
ORNITHOSE-LYMPHOGRANULOMATOSE, SEMBLABLE A LA SOUCHE DE
L'AVORTEMENT DES OVINS.**

Revue Générale des Chlamydia

THÈSE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale
de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Madame LUSSIANA née MEUNIER

née le 19 Mars 1942 à la TRONCHE (38)

Cette thèse sera soutenue publiquement le 26 Mai 1972 devant

R. SEIGNEURIN, Président du Jury

J. L. BONNET

M^{me} J. RENAUDET

G. DE MARIGNY

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNÉE 1972

N° D'ORDRE :

**ISOLEMENT, AU COURS D'UNE UVÉITE RÉCIDIVANTE, D'UN GERME DU GROUPE
ORNITHOSE-LYMPHOGRANULOMATOSE, SEMBLABLE A LA SOUCHE DE
L'AVORTEMENT DES OVINS.**

Revue Générale des Chlamydia

THÈSE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale
de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Madame LUSSIANA née MEUNIER

née le 19 Mars 1942 à la TRONCHE (38)

Cette thèse sera soutenue publiquement le 26 Mai 1972 devant

R. SEIGNEURIN, Président du Jury

J. L. BONNET

M^{me} J. RENAUDET

G. DE MARIGNY

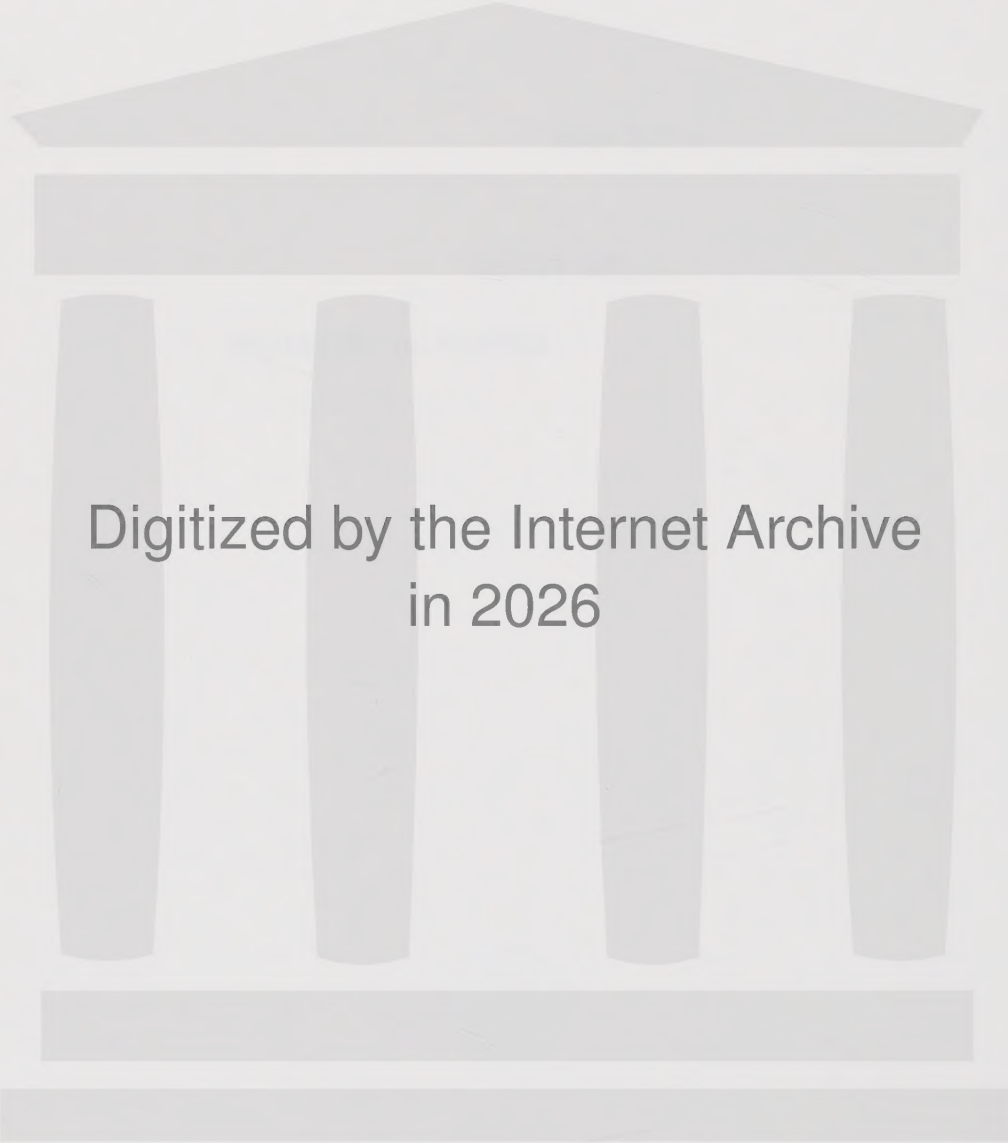
ERRATA

- p. 8 - au lieu de *cet* agent, lire *l'agent de la psittacose*
- p. 9 - au lieu de Giroud évite *aussi*, lire *ainsi*
- p. 10 - au lieu de *leur* identité avec les *Bedsonia*, lire
..... l'identité des *néorickettsies* avec les *Bedsonia*...
- p. 22 - au lieu de *logarythmique*, lire *logarithmique*
- p. 31 - au lieu de *éclaboussures*, lire *projections*
- p. 33 - au lieu de *cellules* tissulaires, lire *cultures*
- p. 40 - au lieu de *plus* apte..., lire *pas* apte...
au lieu de premier *système* révélateur ... lire *sérum*
- p. 66 - au lieu de se situe au niveau de la *membrane* ... lire *paroi*
- p. 92 - au lieu de les oeufs sont *inoculés* ... lire *incubés*
-

A MON MARI

A MES FILLES

ESTELLE et GERALDINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533909_0001

A MA MERE

A MON PERE

A MES FRERES ET SOEURS

A MES BEAUX PARENTS

A tous ceux qui me sont chers

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SEIGNEURIN
Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
de Grenoble

Nous lui sommes très reconnaissante de nous avoir
accueillie dans son Laboratoire

Il nous fait aujourd'hui l'honneur
de présider cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de notre profonde gratitude

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J.L. BONNET
Professeur de Clinique Ophtalmologique
à la Faculté de Médecine de Grenoble

Nous le remercions très vivement de sa grande bienveillance
Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il a bien voulu
nous faire en acceptant de juger cette thèse

Madame J. RENAUDET
Maître de Conférence Agrégé

Elle a accepté de juger ce travail
pour lequel son dynamisme nous fût très précieux
Qu'elle trouve ici l'expression de nos sincères remerciements

Monsieur le Docteur G. De MARIGNY
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
Assistant des Hôpitaux

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail
et faire partie de notre jury

En témoignage de nos sentiments reconnaissants

A Monsieur le Docteur J.M. SEIGNEURIN

Assistant des Hôpitaux

Son aide nous fût précieuse

A Mademoiselle le Docteur S. DUBORGEL

*Chef de Travaux
Assistant des Hôpitaux*

En témoignage de notre amitié

A nos Collègues

du Laboratoire de Microbiologie et d'Hygiène

*dont la compréhension nous a permis
de mener à bien ce travail*

Nous tenons à exprimer notre gratitude

Aux Techniciennes du Laboratoire de Microbiologie

Paulette BAUDET

Odile GENOULAZ

Jeanette BAR

Marie-Jeanne CHAIX

A Aline MORISET

dont nous avons apprécié la compétence et le dévouement

Aux Laboratoires CHIBRET

dont le Centre de Documentation nous fût d'un grand secours

*Nous remercions tous ceux qui nous ont aidée
dans la réalisation de ce travail*

*" Aimons les nouveautés
en novateurs prudents"*

Casimir Delavigne

AVANT-PROPOS

Il nous a paru digne de relater cette observation concernant une uvéite récidivante pour laquelle il a été isolé dans l'humeur aqueuse une néorickettsie (souche Q 18 de l'avortement des ovins), car nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observation d'uvéite dont le diagnostic puisse être formellement affirmé par l'isolement de cet agent causal dans la chambre antérieure de l'oeil.

Etant donné les remaniements auxquels la classification de ces germes a été soumise au cours de ces dernières années, nous avons ressenti l'utilité d'une mise au point sur cette question qui concerne le genre : Chlamydia, dont Néorickettsia Q 18 fait partie.

Nous avons pensé faciliter la lecture de notre travail en consacrant toute une première partie à une revue générale sur les Chlamydia.

PREMIERE PARTIE

LES CHLAMYDIA

- I. Introduction
- II. Caractères généraux
- III. Diagnostic biologique des affections à chlamydia
- IV. Pouvoir pathogène
- V. Epidémiologie
- VI. Traitement et prophylaxie des affections à chlamydia

DEUXIEME PARTIE

L'OEIL ET LES CHLAMYDIA

- I. Affections oculaires à chlamydia chez l'homme
- II. Uvéites expérimentales à chlamydia chez l'animal
- III. Physiopathologie de l'uvéite d'origine infectieuse
et bref rappel anatomique

TROISIEME PARTIE

MISE EN EVIDENCE D'UNE CHLAMYDIA : Néorickettsia Q 18 ou souche de l'avortement des ovins, dans l'humeur aqueuse au cours d'une uvéite récidivante

PREMIERE PARTIE

LES CHLAMYDIA

- I. Introduction
 1. Définition
 2. Historique
 3. Taxonomie
- II. Caractères généraux
 1. Morphologie , structure et composition chimique
 2. Composition antigénique
 3. Cycle de développement
- III. Diagnostic biologique des affections à chlamydia
 1. Les prélèvements
 2. Diagnostic direct
 3. Diagnostic indirect
- IV. Pouvoir pathogène
 1. Pouvoir pathogène humain
 2. Pouvoir pathogène animal
 3. Pouvoir pathogène expérimental
- V. Epidémiologie
 1. Notions d'épidémiologie
 2. Infections latentes à chlamydia
- VI. Traitement et prophylaxie des affections à chlamydia
 1. Etude expérimentale de la sensibilité des chlamydia à différents antibiotiques
 2. Bases du traitement
 3. Prophylaxie

I. INTRODUCTION

1. Définition
2. Historique
3. Taxonomie

INTRODUCTION

1. DEFINITION

On appelle chlamydia des micro-organismes responsables de maladies strictement humaines, de maladies humaines et animales (anthropozoonoses) et de maladies animales (zoonoses).

Leur parasitisme intracellulaire obligatoire les rapproche des virus, cependant leur structure, leur composition chimique et leur équipement enzymatique en font des bactéries (139).

Les particularités de ces bactéries expliquent leur classement auprès des rickettsies (183).

Il est à noter qu'elles ont été couramment étudiées sous les noms de Miyagawanella ou Bedsonia. Les lettres P. L. T. sont souvent utilisées pour se référer à l'ensemble : psittacose, lymphogranulomatose vénérienne, trachome.

GEAR en 1963 (58) a proposé de regrouper les agents du trachome et de la conjonctivite à inclusions, très étroitement liés, sous le vocable d'agents TRIC.

2. HISTORIQUE

A la fin du XIXe siècle, on a soupçonné l'existence d'une relation possible entre une maladie contractée par des oiseaux exotiques (des perroquets), et l'apparition de pneumonies humaines chez les sujets ayant été en contact avec de tels oiseaux.

Cette maladie humaine fût dénommée par MORANGE (1895) : Psittacose (de psittacus, mot latin signifiant perroquet).

La grande pandémie de 1929-1930 permet de donner une nouvelle impulsion aux recherches consacrées à l'étiologie de la Psittacose.

LEVINTHAL, COLES et LILLIE (1930) décrivent simultanément l'agent pathogène responsable de cette maladie, mais c'est BEDSON et ses collaborateurs (12) en 1930 qui réalisent une étude complète et explicite de cet agent ; isolé à la fois à partir de l'homme et du perroquet.

Plus tard BEDSON et BLAND (1934) émettent l'hypothèse suivante : l'agent de la psittacose se multiplie dans le cytoplasme des cellules-hôtes selon un certain cycle de développement.

THYGESON (1934) (198), puis BURNET, CUENOD, NATAF à Tunis, font le rapprochement entre le cycle de développement de l'agent de la Psittacose et la présence d'inclusions intracytoplasmiques caractéristiques observées dans les cellules conjonctivales colorées au Giemsa.

En effet ces inclusions avaient été décrites en 1907 par HALBERSTAEDTER et VON PROWAZECK chez des patients atteints de trachome et par LINDNER en 1909 chez des patients atteints de conjonctivite à inclusions.

Mais il faut attendre 1957 pour que T'ANG et Coll. (193) réussissent pour la première fois la culture systématique de l'agent du trachome sur sac vitellin d'oeuf de poule. Ce résultat est confirmé peu de temps après par COLLIER et Coll. (38).

C'est en 1959 que JONES et Coll. cultivent l'agent de la conjonctivite à inclusions dans les mêmes conditions.

Par ailleurs si le "bubon climatique" touchant avec prédilection les ganglions inguinaux était connu depuis longtemps sous les tropiques, il faut attendre 1913 pour que NICOLAS, FAVRE et DURAND décrivent la lymphogranulomatose inguinale subaiguë sous nos climats.

Dès 1912, ROST précise la nature vénérienne du bubon climatique.

C'est le mérite de FINLAY en 1932 de montrer qu'un seul et même agent est responsable de ces deux affections.

MIYAGAWA en 1935 (133) cultive cet agent sur membrane chorio-allantoïdienne d'oeuf de poule embryonné. Enfin, en 1942, RAKE et JONES précisent que cet agent se colore et se développe comme l'agent de la psittacose (159).

En outre, depuis 1947, la lymphoréticulose bénigne d'inoculation était connue.

DEBRE et Coll. (1950) l'appellent "Maladie des griffes du chat" et un an plus tard MOLLARET et REILLY (134) affirment son étiologie "virale" et classent cette maladie dans le groupe psittacose, lymphogranulomatose vénérienne.

Parallèlement à ces découvertes concernant l'homme, les trois dernières décennies ont été très fertiles en isolement et identification d'agents animaux présentant des caractères similaires.

De nombreuses races aviaires autres que les psittacidés peuvent être infectées, la nécessité d'introduire un terme plus général que celui de psittacose est devenue impérieuse. Le terme d'ornithose est alors apparu.

La première infection dûe à un agent de type "Psittacose" chez des mammifères autres que l'homme a été décrite pour la première fois en 1941 par GÖNNERT (77).

Actuellement on connaît une trentaine d'agents pouvant infecter bon nombre d'animaux domestiques et sauvages.

Chez les animaux domestiques ces agents infectieux peuvent être à l'origine de maladies très variées (pneumonies, avortements, conjonctivites, entérites, encéphalites, polyarthrites), ainsi que d'infections inapparentes.

HISTORIQUE

Année	Auteurs	Découvertes	
1930	BEDSON (12)	isole et identifie cet agent chez l'homme et le perroquet puis constate que la multiplication de ces germes suit un certain cycle de développement	
1934	THYGESON (198)	fait le rapprochement entre ce cycle de développement et les inclusions intracellulaires décrites par HALBERSTAEDTER et Von PROWAZECK en 1907 pour le trachome	
1935	MIYAGAWA (133)	cultive l'agent de la "lymphogranulomatose inguinale subaiguë"	
Isollements d'agent chez une quinzaine de mammifères différents et au sein de douze races aviaires différentes	1941	GÖNNERT (77) NIGG (146)	décrivent pour la première fois une infection par un agent de type "psittacose" chez un mammifère autre que l'homme
	1942	RAKE et JONES (159)	précisent que l'agent de la lymphogranulomatose vénérienne se développe et se colore comme l'agent de la psittacose
	1951	MOLLARET et REILLY (134)	affirment l'étiologie "virale" de la "Maladie des griffes du chat" et classent cette maladie dans le groupe psittacose, lymphogranulomatose vénérienne
	1957	T'ANG, CHANG, HUANG et WANG (193)	réussissent pour la première fois la culture systématique de l'agent du trachome sur sac vitellin d'oeuf de poule
	1959 1971	JONES, COLLIER et SMITH (38)	cultivent l'agent du trachome et de la conjonctivite à inclusions

STORZ (1971) (188) consacre son livre "Chlamydia and Chlamydia induced-diseases" à la biologie de ces germes et au rôle de ces derniers dans la pathologie animale.

Actuellement, il n'existe pas de limites nettes entre agents responsables de maladies humaines d'une part et animales d'autre part, puisqu'il est vérifié que différentes souches animales peuvent accidentellement infecter l'homme.

Ce bref historique donne toute sa valeur à la phase prophétique de LEGROUX qui ne voulait pas reconnaître la psittacose en tant que telle ; selon GIROUD, si on le poussait dans ses derniers retranchements, il s'exclamait "La Psittacose n'existe pas, ou, si elle existe, elle est partout".

3. TAXONOMIE

En France, l'étude de ces germes est restée liée à celle des Rickettsies.

En 1954, GIROUD a préféré le terme de Néorickettsie pour ne pas reprendre celui de Pararickettsie proposé primitivement par C. LEVADITI, pour le groupe complet Psittacose-lymphogranulomatose-trachome. C'est en étudiant sérologiquement la maladie de DERRICK-BURNET (ou fièvre Q) chez l'homme et chez l'animal qu'il s'aperçut que certains sérums étudiés par la méthode de micro-agglutination ne réagissaient pas vis à vis de leur antigène spécifique (*Rickettsia burneti*). Ces sérums par contre réagissaient avec l'antigène des fièvres du groupe boutonneux pourpré et parfois aussi avec l'antigène de la Psittacose (62).

Par ailleurs, cet auteur sachant depuis longtemps que les mammifères étaient infectés par des agents très proches des rickettsies, a pensé regrouper ces germes à réponse sérologique inhabituelle sous le nom de "Néorickettsies" : il s'agit d'agents responsables parfois de maladies humaines et transmis par les mammifères. GIROUD évite aussi de classer ces germes à côté des agents de l'ornithose, terme préjugant trop de leur origine aviaire.

Un de ces agents isolé par STAMP (185) en 1950 en Angleterre, responsable de l'avortement des ovins, est représenté par la Néorickettsie Q 18 dans la terminologie française. Cette dernière faisant partie des antigènes utilisés pour la méthode de diagnostic rapide des affections rickettsiennes et néorickettsiennes.

Ultérieurement (1967) les bactériologistes se sont accordés pour affirmer leur identité avec les Bedsonia. Les néorickettsies ne semblent pas être reconnues par les étrangers. Ils connaissent, mais n'utilisent pas cette terminologie.

Actuellement, il est souvent reproché à ce terme de prêter facilement à de fausses interprétations. Selon WORMS, l'association du préfixe "néo" au radical rickettsies peut donner à penser qu'il s'agit de "nouveaux rejetons de la dynastie rickettsienne" alors que leur individualité n'aurait pas été mise en question même par GIROUD.(10).

Il faut donc se tourner vers l'étranger pour trouver une systématique plus générale de ces germes. Les spécialistes qui se sont intéressés à la classification de leur ensemble les ont constamment placés dans l'ordre des Rickettsiales (PAGE, 1966) (154).

Au cours de ces deux dernières décennies, il n'a pas moins fallu de sept essais pour définir et trouver un nom à ces agents infectieux (STORZ). C'est PAGE qui a le plus contribué à la classification de ces agents en leur appliquant les règles de la nomenclature bactériologique divulguées en 1958 par le code international de nomenclature des bactéries et des virus. Cet auteur a, en outre, examiné les différentes nomenclatures à la lumière des connaissances nouvelles relatives aux caractères de ces germes.

Ces agents provoquant des maladies contagieuses très différentes possèdent des caractères suffisamment particuliers pour qu'ils soient maintenant réunis dans la systématique sous le nom de "Chlamydiaceae" proposé par RAKE en 1957 dans la 7e édition du "Bergey's Manual of Determinative bacteriology" (BREED et Coll., 1957), Chlamydiaceae venant du grec signifiant "manteau", terme imagé permettant de se souvenir que les premières inclusions observées semblaient être enveloppées dans un sac.

RAKE place les agents du trachome dans le "genre" chlamydia qui fut initialement proposé par JONES, RAKE et STEARNS en 1942 (109). Cet auteur proposait aussi "Chlamydia trachomatis" comme type d'espèce. Mais PAGE propose de grouper en un seul genre "chlamydia", tous les agents possédant une morphologie et un cycle de développement semblables et liés par d'étroites parentés antigéniques .

Cet auteur établit de façon convaincante que le genre Chlamydia doit être préféré au genre Miyagawanella (BRUMPT, 1938).

En 1964, MEYER propose le terme Bedsonia : en hommage à BEDSON venu cinq ans plus tôt que MIYAGAWA à l'étude de ces germes. Bedsonia est synonyme de "Chlamydia" mais ce genre n'est pas reconnu par le comité international de la Nomenclature.

Cette révision de PAGE (1966) est supportée par le comité des Chlamydiaceae de la Société américaine de Microbiologie.

Cadre d'attente		
<u>ORDRE</u>	<u>FAMILLES</u>	<u>GENRE</u>
RICKETTSIALES	(RICKETTSIACEAE CHLAMYDIACEAE	CHLAMYDIA

Les chlamydiaceae possèdent un ensemble bien particulier de "caractères communs".

Ce sont des *parasites intracellulaires* obligatoires qui se multiplient dans le cytoplasme des cellules-hôtes en formant des inclusions qui ne sont autres que des micro-colonies d'agents infectieux.

Ce sont des micro-organismes *visibles au microscope optique*, de forme arrondie dont le diamètre moyen est de 450 mμ environ.

Ils possèdent une *membrane limitante* de composition chimique complexe qui est comparable à la paroi des bactéries.

Leur multiplication suit un *cycle de développement* bien défini dans le cytoplasme de la cellule-hôte. La morphologie de la particule infectieuse change le pouvoir infectieux varie.

Ils possèdent en commun un *antigène spécifique* de groupe thermostable.

Leur composition chimique est complexe et leur équipement enzymatique ne leur permet une activité métabolique indépendante que très limitée. *Ils possèdent simultanément de l'ADN et de l'ARN.*

Enfin leur *sensibilité aux antibiotiques*, notamment aux tétracyclines, à certains sulfamides révèle une physiologie analogue à celle des bactéries.

Les similitudes existant dans leur morphologie, leur structure chimique, leur cycle de développement, leur composition antigénique, leurs propriétés métaboliques et leur sensibilité aux antibiotiques servent à définir les caractéristiques de ce groupe. Ces propriétés permettent de classer ces germes dans une famille à part.

Certains auteurs ont reconnu quelques critères de base différents dans le genre Chlamydia. C'est ainsi que GORDON et QUAN (1965) (79) divisent ce genre en deux sous-groupes A et B. Ils se basent sur deux caractéristiques de 27 souches pour établir leur subdivision.

Selon l'aspect des inclusions cytoplasmiques qui serait homogène pour le sous-groupe A, diffus pour le sous-groupe B.

Selon la présence ou non de glycogène au sein de ces inclusions.

Les inclusions d'aspect homogène contiendraient toujours du glycogène (A) (colorable à l'iode).

Les inclusions d'aspect diffus n'en contiendraient pas (B).

LIN et MOULDER (1966) (116) ont examiné onze souches de la classification de GORDON et QUAN et ont précisé pour ces dernières leur sensibilité à la sulfadiazine. La multiplication des chlamydia du sous-groupe A est inhibée par la sulfadiazine.

D'autres souches de chlamydia d'origine aviaire et mammifère ne possédant pas les mêmes propriétés sont placées dans le sous-groupe B.

PROPRIETES DES SOUS-GROUPES A et B

de GORDON et QUAN (1965) (79)
complétées par LIN et MOULDER (1966) (116)

Souches	Nature des inclusions		Sensibilité à la sulfadiazine	
	Aspect	Présence de glycogène	LIN et MOULDER	
Lymphogranulomatose vénérienne	homogène	+	+	Sous-Groupe A
Conjonctivite à inclusions	homogène	+	+	
Pneumonie de la souris	homogène	+	+	
Souche isolée du hamster	homogène	+	+	
Méningopneumonie	diffus	0	0	Sous-Groupe B
Pneumonie du chat	diffus	0	0	
Conjonctivite à inclusions du cobaye	diffus	0	0	
Ornithose (pigeon)	diffus	0	0	
Psittacose (6 BC)	diffus	0	+	
Souche isolée de la chèvre	diffus	0	0	
Encéphalomyélite bovine	diffus	0	0	

PAGE (1968) (155) propose, en attendant que les critères morphologiques et chimiques de ces micro-organismes soient définis de façon certaine, de reconnaître deux espèces dans le genre *Chlamydia*. *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia psittaci* ont été proposés comme chefs de file des sous-groupes respectifs A et B de GORDON et QUAN.

PAGE cité par STORZ s'exprime en ces termes :

" It is expected that other relatively stable characteristics of *Chlamydiae* will be recognized and utilized to substantiate either the present dichotomous grouping or to justify the introduction of new groupings".

D'autre part, à la lumière des acquisitions nouvelles concernant la biochimie et le cycle de développement unique de ces germes, il n'a pu être discuté le bien-fondé de la place des *Chlamydiaceae* à côté des *Rickettsiaceae* dans l'ordre des *Rickettsiales* (STORZ).

Cependant WEISS en 1968 (207) a mis en évidence des différences fondamentales entre les métabolismes des *rickettsiae* et des *Chlamydiae*.

Depuis 1968, la nomenclature de ces germes ne semble plus être discutée, ce qui nous permettra d'utiliser le terme "*Chlamydia*" ou "*Chlamydiae*" pour désigner le genre englobant tout le groupe psittacose, lymphogranulomatose vénérienne, trachome et tous les agents isolés des animaux.

Dans le cadre précis de l'observation clinique une de ces *Chlamydia* est isolée, c'est "*Néorickettsia* Q 18" identifiée selon les méthodes de GIROUD.

ORDRE DES RICKETTSIALES

FAMILLE CHLAMYDIACEAE

GENRE CHLAMYDIAESPECES

A

Inclusions d'aspect homogène
Présence de glycogène
Sensibilité à la sulfadiazine

Type : chlamydia trachomatis

B

Inclusions d'aspect diffus
Absence de glycogène
Résistance à la sulfadiazine

Type : chlamydia Psittaci

N. B. - La néorickettsie Q 18 ou souche de l'avortement des ovins n'a pas été étudiée selon les critères de GORDON et QUAN et de LIN et MOULDER. Cependant une étude antigénique poussée permet de la rapprocher de chlamydia trachomatis (87).

II. CARACTERES GENERAUX

1. Morphologie

Structure et composition chimique

2. Composition antigénique

3. Cycle de développement

1. MORPHOLOGIE. STRUCTURE ET COMPOSITION CHIMIQUE

Morphologie

Les différentes chlamydia ne se distinguent pas les unes des autres, elles ressemblent aux Rickettsies, mais sont légèrement plus petites ($450 \text{ m}\mu \pm 100 \text{ m}\mu$), elles sont cependant visibles au microscope optique.

Ce sont des germes immobiles.

Comme les rickettsies, elles ne prennent pas le gram, on les colore de préférence avec des colorations basiques (voir page 18).

Elles apparaissent alors sous forme de corps punctiformes, sphériques, dont la couleur varie selon la méthode de coloration utilisée.

Structure

Les détails de structure ont été précisés en microscopie électronique.

Le "corpuscule élémentaire" présente un aspect typique : il comprend une partie centrale, plus dense, de forme irrégulière et une zone périphérique moins dense et aplatie. Les détails de structure peuvent être étudiés en examinant de fines coupes de ces germes poussant sur milieux cellulaires appropriés.



Structure en dôme à périphérie
aplatie (en chapeau de prêtre)

(144)

NOMS	Couleur corps élémentaires/couleur du fond	Résultats	Colorants utilisés
Macchiavello		points rouges/bleu	Fuchsine basique Différenciation acide citrique contrastée au bleu de méthylène
Stamp (dérivée de Macchiavello)		points rouges/bleu	Fuchsine phéniquée de Ziehl Différenciation acide citrique contrastée au bleu de méthylène
Castañeda (modifiée par Lépine)		points bleu vifs/rose	Coloration à l'Azur II en milieu basique Différenciation à la safranine
Gimenez (1964)		points rouges/vert	Fuchsine basique contrastée par vers Malachite
Starr (1960) microscope à fluorescence		Corps élémentaires vert-jaunâtre	Coloration à l'acridine-orange
May-Grunwald-Giemsa lent (appliquée à l'étude des différentes formes de développement)		Coloration des désoxyribonucléines en pourpre (noyaux et corps élémentaires) Coloration des ribonucléoprotéines en bleu (cytoplasme)	Mélange extemporané des colorants de May-Grunwald et de Giemsa
Rice (1936) (appliquée à la détection des inclusions possédant une matrice glycogénique)		inclusions de teinte marron sur fond clair	Coloration à l'iode

Ces micro-organismes sont entourés d'une paroi rigide, il semble que cette paroi soit formée de plusieurs couches.

Composition chimique

Les protéines représentent environ un tiers du poids sec de ces particules purifiées.

Les lipides sont abondants : composés essentiellement de graisses neutres et de phospholipides.

ADN et ARN sont simultanément présents, l'ARN disparaît rapidement quand les germes sont en culture (cette propriété est commune aux chlamydia et aux rickettsies). L'ARN peut cependant représenter à lui tout seul jusqu'à sept pour cent du poids sec (43).

Les glucides sont représentés essentiellement par des hexosamines et classiquement de traces d'acide muramique (constituant essentiel de la paroi bactérienne), cependant MANIRE et TAMURA (121) cités par STORZ n'en retrouvent pas dans des préparations de chlamydia hautement purifiées.

2. COMPOSITION ANTIGENIQUE

BEDSON (1933-1936) a pressenti le premier la complexité de la structure antigénique des chlamydia (188).

Deux types principaux d'antigènes sont actuellement connus :

- l'un est spécifique de groupe : il est thermostable et commun à tous les chlamydia.

- l'autre est spécifique d'espèce : il est thermolabile.

Les anticorps dirigés contre cet antigène ne réagissent qu'avec des souches homologues ou très proches.

a) Antigène spécifique de groupe

La composition chimique de cet antigène thermostable n'est pas encore totalement élucidée. On pense cependant qu'il existe une fraction

glucidique, puisque l'antigène de groupe peut être détruit par le périodate de potassium.

L'antigène spécifique de groupe est vraisemblablement supporté par les structures de la paroi des chlamydia. Cet antigène a pu être extrait par différents procédés, mais on ne sait si ces différentes extractions entraînent la même fraction antigénique.

Les anticorps dirigés contre cet antigène sont principalement détectés par la méthode de fixation du complément (BEDSON, 1936) directe ou indirecte, par inhibition de l'hémagglutination et par les tests cutanés.

b) Antigènes spécifiques d'espèce

Ces antigènes sont habituellement thermolabiles à 60°C, mais résistants au traitement par le périodate de potassium.

Ce sont probablement des protéines.

Des toxines spécifiques d'espèce très labiles et étroitement associées à la particule infectieuse, ont été identifiées pour beaucoup de souches d'origine aviaire et humaine.

D'après STORZ, il semble logique de penser que la toxine et les antigènes spécifiques sont étroitement liés aux structures périphériques des chlamydia. Les anticorps dirigés contre ces antigènes protègent contre les infections expérimentales et le choc toxinique.

L'inhibition immunologique du choc toxinique chez la souris ou "Mouse toxicity Prevention" a été utilisée dès 1950 par MANIRE et MEYER (120) pour la différenciation de souches très intriquées.

Ce test a permis de faire des distinctions très précises à l'intérieur de l'espèce chlamydia trachomatis.

La réaction de neutralisation peut être employée aux mêmes fins. Les réactions d'hémagglutination, d'immunité croisée et mêmes la réaction de fixation du complément appliquée à ces antigènes purifiés, ont été utilisées. Mais il semble que les réactions d'immunofluorescence et de double diffusion en gélose s'avèrent très utiles dans ce domaine.

Il a été mis en évidence un *antigène d'hémagglutination* (188)

Une hémagglutinine soluble apparaît au cours de la multiplication des chlamydia.

Le principe hémagglutinant a pu être séparé des corps élémentaires par ultra-centrifugation et consiste en un complexe Lécithine-ADN - protéine. Cette hémagglutinine est à rapprocher de l'antigène de groupe. Elle agglutine les globules rouges de souris et de hamsters.

Un sérum anti-chlamydia inhibe l'agglutination des globules rouges de souris ou de hamster.

L'hémagglutinine présente l'inconvénient d'être détruite facilement lors de sa conservation.

N. B. - Il existe un antigène de *Bacterium Anitratum* réagissant avec les anticorps anti-chlamydia mais ne provoquant pas d'anticorps réagissant avec les antigènes chlamydiens. Une bactérie du genre *Herellea* contient des antigènes similaires.

3. CYCLE DE DEVELOPPEMENT (138, 43, 188, 45)

L'agent qui infecte la cellule-hôte est une petite particule sphérique en général de 200 à 450 mμ de diamètre.

Ces particules appelées *corps élémentaires* représentent la phase infectante du cycle, elles contiennent essentiellement de l'ADN qui se colore comme nous l'avons vu précédemment.

Leur mode de pénétration à l'intérieur de la cellule-hôte est connu : c'est un processus de phagocytose. Ils effectuent à l'intérieur du cytoplasme de cette dernière un cycle de multiplication très complexe dont les étapes ne sont encore pas toutes connues.

Ces corps élémentaires se transforment par un mécanisme inconnu en une particule plus grande *le corps initial* qui peut être repéré dans le cytoplasme à mi chemin entre la paroi et le noyau.

La réunion de plusieurs corps initiaux et leur multiplication par fission binaire aboutissent à la formation de véritables colonies microbiennes intracytoplasmiques ou "*inclusions*" de morphologie typique (en croissant ou en bonnet phrygien, coiffant le noyau, pouvant le déplacer sans jamais l'affecter).

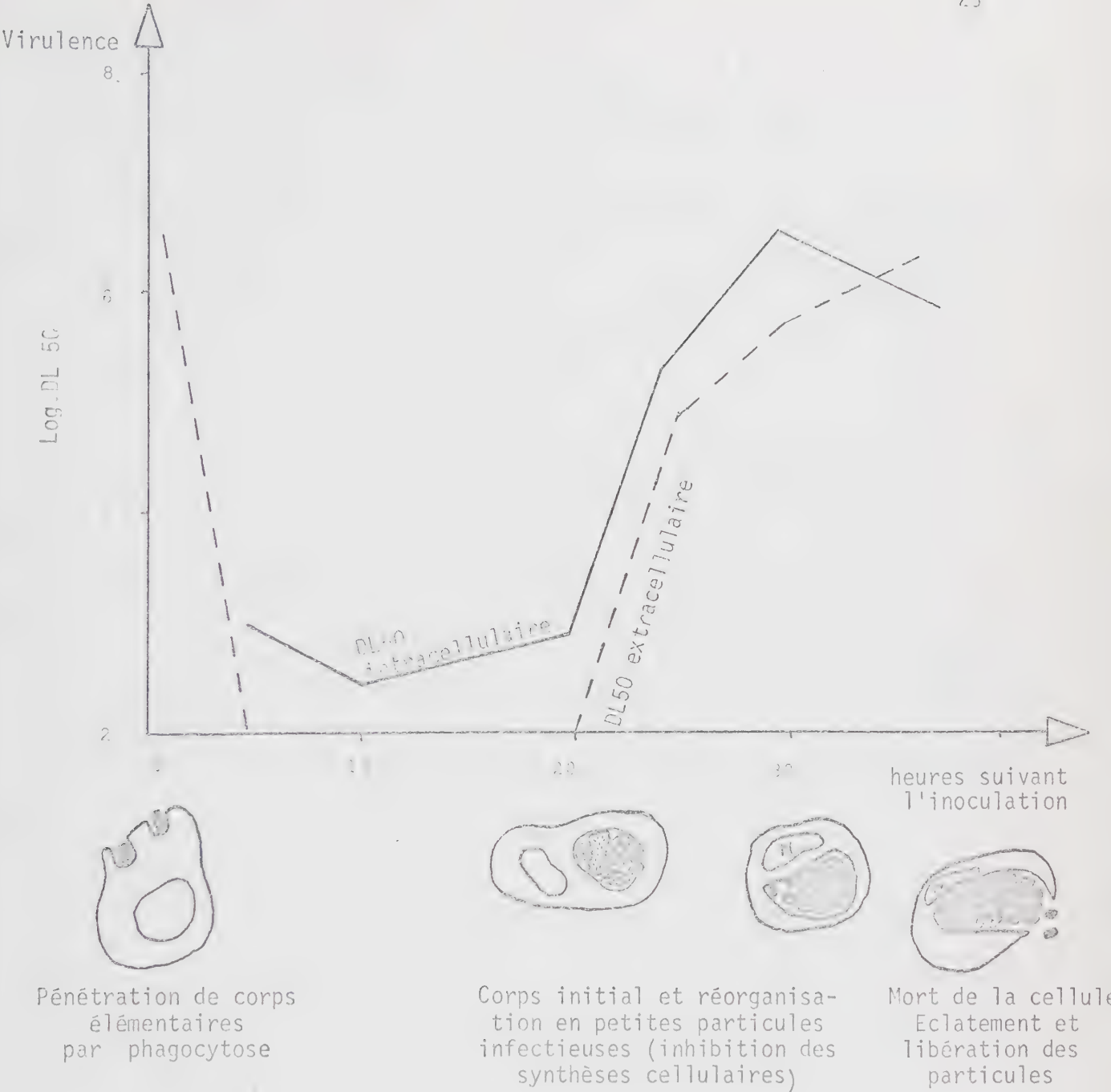
Après un temps variable selon les espèces et les cellules-hôtes, apparaissent au sein de ces colonies de nouveaux "corps élémentaires" (on dit alors que les inclusions sont mûres). Ces derniers vont être libérés par éclatement de la cellule-hôte et vont infecter d'autres cellules.

Pendant la première phase ou "*période de latence*" correspondant à la formation du corps initial (vingt heures environ), il y a une forte diminution de la virulence de ces germes. Ce qui est différent de ce qui se passe pour les virus au cours de la période d'éclipse.

Entre la vingtième et la vingt cinquième heure, c'est la *phase logarithmique* : le nombre de particules augmente exponentiellement, il y a réapparition et accroissement de la virulence.

Pendant la "*phase stationnaire*" cette différenciation continue et on peut estimer à un tiers le taux de ces petites particules très virulentes. Puis les cellules-hôtes éclatent libérant les particules. (voir p. 23)

LEPINAY et Mme ORFILA (1970) (112) ont étudié le cycle de développement de chlamydia Psittaci à l'intérieur de macrophages de souris, en microscopie électronique. Il ressort de cette étude que le corps élémentaire dès sa pénétration dans la cellule-hôte subi des modifications profondes, puisque six heures après l'infection, le cytoplasme de la cellule-hôte ne contient que des corps initiaux et autres formes intermédiaires.



CYCLE DE DEVELOPPEMENT ET VARIATIONS DE VIRULENCE
(Représentation schématique) (188, 43, 138)

Rétentissement du développement des chlamydia sur les cellules-hôtes

L'infection par le parasite suivie de sa multiplication dans la cellule-hôte entraîne la mort de cette dernière. Il semble que les chlamydia atteignent les fonctions vitales de la cellule-hôte par inhibition de la synthèse d'ADN cellulaire puis de l'ARN, puis des protéines. Une protéine synthétisée par l'agent chlamydien semble être responsable de cette inhibition (LIN cité par STORZ).

Selon ALEXANDER (1969) (3), les chlamydia détourneraient à leur profit une partie des capacités de biosynthèse de la cellule-hôte.

Production d'Interféron par les cellules infectées (188)

La production d'interféron induite par les chlamydia dépend essentiellement du nombre de particules infectantes (ces études ont été réalisées par infection expérimentale de cellules L, Hela, par injection intraveineuse chez la souris, et plus récemment sur leucocytes de cobaye (110).

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES AFFECTIONS A CHLAMYDIA

1. Les Prélèvements

2. Diagnostic direct

a) Examen direct

b) Isolement du germe :

- inoculation à l'oeuf embryonné
- inoculation à la souris
- inoculation au cobaye et autres animaux
- cultures cellulaires

c) Conduite d'une identification

3. Diagnostic indirect : diagnostic sérologique

- La réaction de fixation du complément et ses variantes
- Les réactions d'agglutination
- L'inhibition de l'hémagglutination et l'hémagglutination conditionnée
- Réaction de Neutralisation
- Test de neutralisation des toxines et test de séro-protection du choc toxique chez la souris
- Tests cutanés
- Réaction, d'immunofluorescence
- Méthode de double diffusion en gélose

1. LES PRELEVEMENTS

Il est préférable d'effectuer les prélèvements le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes. Leur origine sera très différente selon le lieu de l'atteinte.

Si ces produits ne peuvent pas être inoculés immédiatement ou au plus tard dans les trois ou quatre heures qui suivent (mettre à $+ 4^{\circ}\text{C}$ dès le recueil), on doit les conserver après congélation au minimum à $- 25^{\circ}\text{C}$ et si possible à $- 70^{\circ}\text{C}$ - 80°C .

A ce sujet GIROUD (62) a pu dire que le "stockage présente de nombreux avantages puisqu'il permet le contrôle microscopique, sérologique et bactériologique" des prélèvements. De plus il fait éclater les cellules parasitées, permettant ainsi la libération des agents pathogènes "masqués à l'intérieur des cellules".

GORDON et coll. (81) ayant étudié une méthode de détection et d'isolement de chlamydia sur cellules, à partir de prélèvements frais et conservés, concluent que la conservation ne réduit pas d'une façon significative leur pourcentage de résultats positifs.

Selon WEISS et DRESSLER (206), il serait préférable de diluer ces prélèvements non pas dans une solution de PBS (sodium Phosphate Buffer) classique utilisée pour les rickettsies : à 0,2 M de saccharose, "potassium phosphate buffer" et glutamate de potassium (Bovarnick et coll.) mais dans une solution contenant 0,4 M de saccharose et 0,02 M de "sodium phosphate buffer". Dans ces conditions la perte de virulence survient moins rapidement.

Traitement des prélèvements, afin d'inhiber les contaminations bactériennes :

Seulement applicable aux prélèvements susceptibles d'être souillés. La centrifugation différentielle est préconisée par les auteurs américains (188).

On peut ajouter de la Streptomycine et de la Vancomycine pour inhiber la pousse des bactéries gram positif et gram négatif.

La thyrothricine, parfois la pénicilline et éventuellement la néomycine, la mycostatine et la ristamycine ont pu être utilisées (182).

La suspension de chlamydia additionnée d'antibiotiques doit être laissée deux à quatre heures à température ambiante ou une nuit à + 4°C. (188)
Une dernière méthode consiste à diluer les prélèvements.

2. DIAGNOSTIC DIRECT

a) Examen direct

La présence de corps élémentaires à l'examen direct est assez rare, il est plus fréquent d'observer des inclusions cellulaires caractéristiques en particulier au niveau des produits de râclage de la conjonctive.

b) Isolement du germe

L'isolement d'une chlamydia à partir d'un prélèvement comporte : le choix de ce prélèvement, sa conservation éventuelle, son traitement, son inoculation à des oeufs embryonnés ou à des animaux, puis l'identification approchée par l'étude morphologique du germe isolé (182).

- Inoculation à l'oeuf embryonné :

La culture in ovo reste actuellement la méthode de choix (188). L'oeuf embryonné est le seul "milieu de culture" ayant les conditions requises pour isoler avec succès les agents du trachome et de la conjonctivite à inclusions.

Les chlamydia se multiplient facilement dans le sac vitellin d'oeuf de poule embryonné.

Toutes les souches connues de chlamydia infectent les cellules endodermiques du sac vitellin où elles se multiplient. L'oeuf embryonné doit être âgé de six à huit jours (sa sensibilité diminuant avec le vieillissement).

JAWETZ (104) a décrit l'apparition d'une baisse saisonnière de sensibilité des oeufs embryonnés aux agents du trachome et de la conjonctivite à inclusions.

D'autres auteurs ont constaté le même phénomène pour d'autres souches. Les facteurs de variation de sensibilité des oeufs sont inconnus : l'alimentation des poules peut être mise en cause, mais la possibilité d'un virus interférant n'est pas exclue (188).

Le délai d'apparition de la mort de l'embryon est d'autant plus court que la concentration de l'inoculum en chlamydia est élevée (courbe ci-contre).

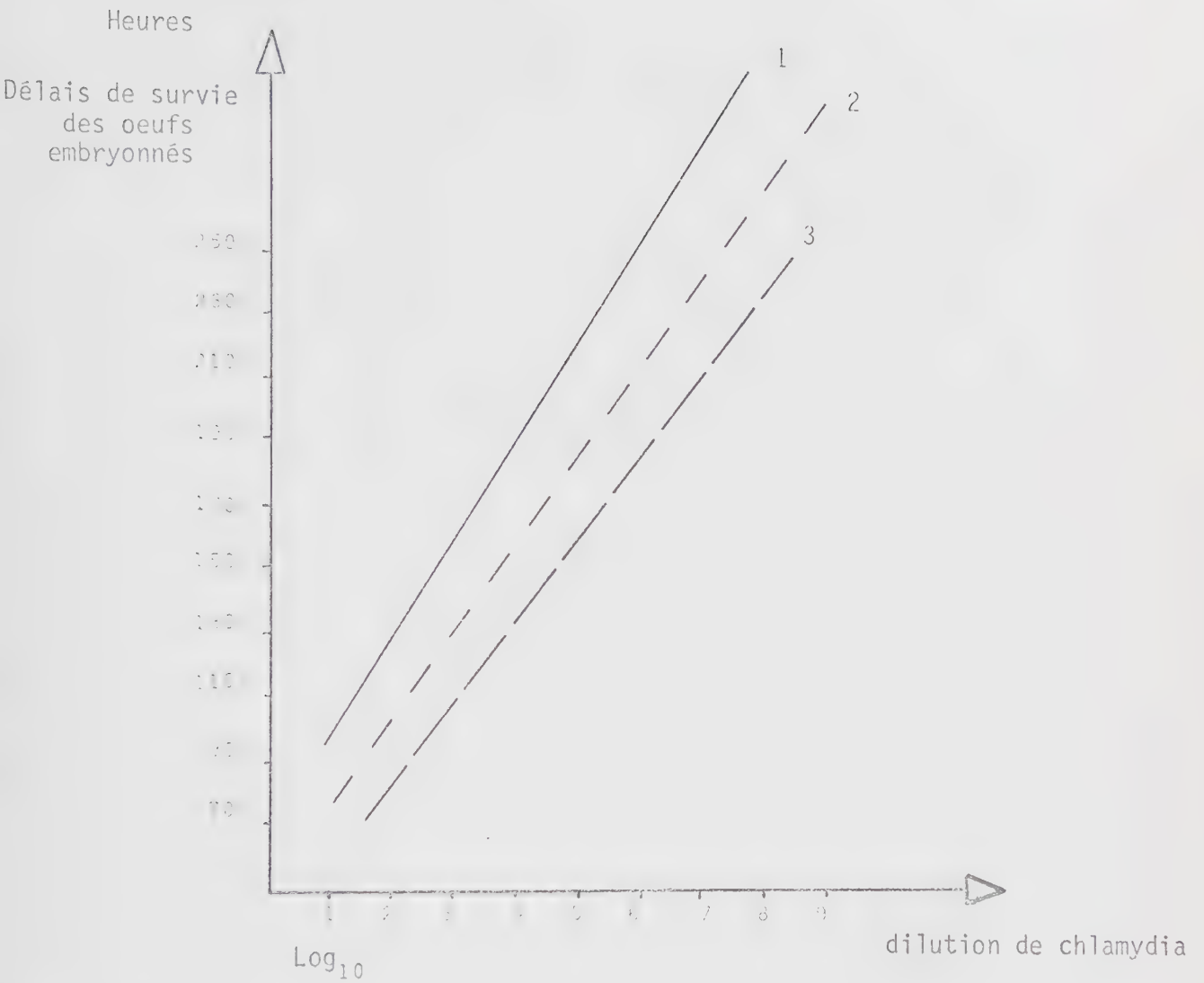
Pour la plupart des souches de chlamydia la température optimum d'incubation est à + 37°C, mais PAGE (153) préconisait une température de 39°C pour des souches de chlamydia psittaci, tandis que JAWETZ propose une température de 35°C pour les souches de chlamydia trachomatis. L'infection de l'embryon et des membranes par les chlamydia fait apparaître des lésions pathologiques qui sont caractéristiques et entraînent la mort de l'embryon (188) : les vaisseaux sanguins du sac vitellin infecté sont hyperhémisés, congestifs. Les villosités trophoblastiques sont réduites. Le jaune d'oeuf est relativement plus liquide que celui d'un oeuf normal de même âge, il est de couleur plus vive. L'embryon mort présente souvent des modifications au niveau des pattes : elles apparaissent hyperhémisées et cyanotiques ou très rouges avec des hémorragies visibles sous la peau (188).

A partir de ces sacs vitellins infectés, on effectue un contrôle bactériologique et on prépare des frottis par impression.

On réalise ces derniers à partir d'un petit lambeau de membrane comprimé légèrement dans du papier buvard, puis lavé délicatement à l'eau. Ce lambeau est ensuite pressé contre une lame.

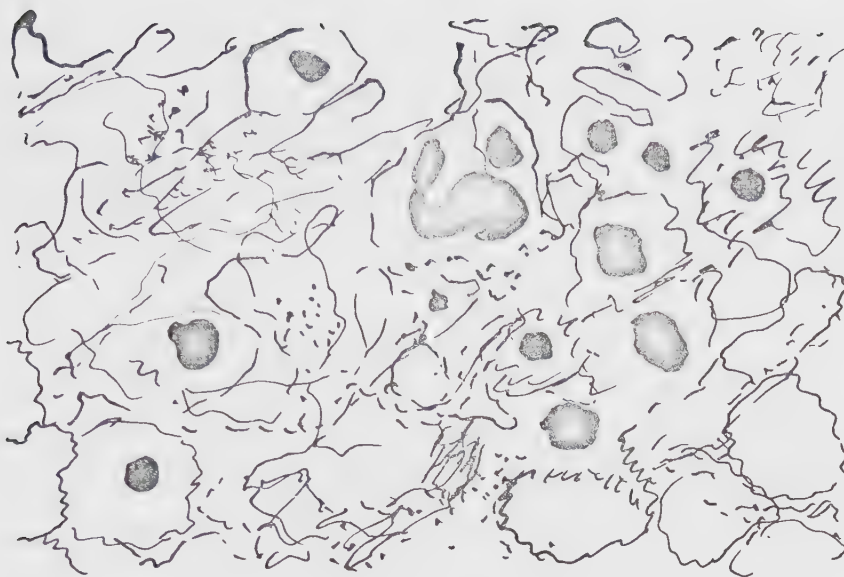
Après coloration, la constatation d'images évoquant des corps élémentaires ou des inclusions cellulaires constitue un élément d'orientation.

(photo p. 30).

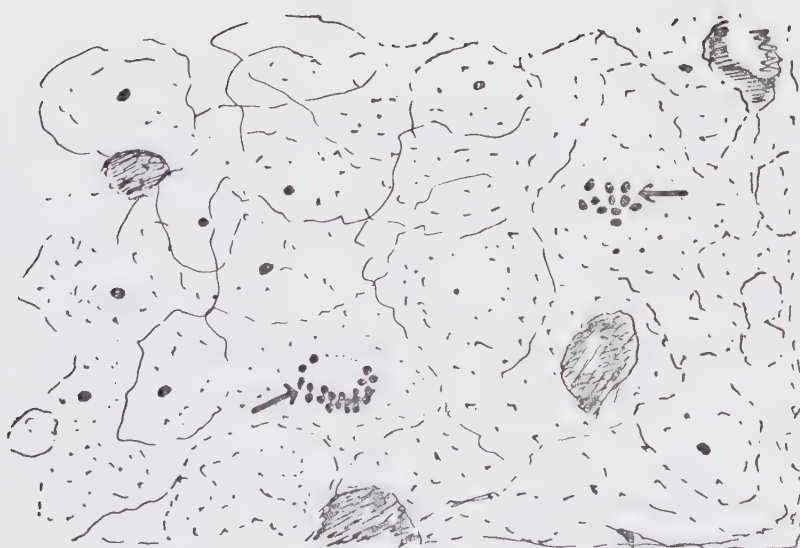


——— courbes correspondant à
 - - - 3 souches différentes
 - . -

ETUDE DES DELAIS DE SURVIE DES OEUFs EMBRYONNES
 EN FONCTION DE LA DILUTION DE CHLAMYDIA
 INOCULEE AU SAC VITELLIN



Frottis de sacs vitellins non infectés
(témoin négatif)
Schéma d'après photo



Corps élémentaires en amas
Frottis de sacs vitellins infectés
Schéma d'après photo

L'inoculation des oeufs par voie intra-allantoïdienne est possible, mais donne des résultats très inégaux selon l'origine des souches.

L'inoculation à l'oeuf embryonné peut être remplacée ou mieux complétée par une inoculation à l'animal.

- Inoculation à la souris

Elle est habituellement utilisée pour les agents de l'ornithose (182). Mais la souris est sensible à toutes les souches connues à condition qu'elles soient préalablement adaptées à l'oeuf (188).

On a le choix entre trois voies d'inoculation :

- intranasale
- intracérébrale
- intrapéritonéale

La voie intranasale, malgré les dangers d'éclaboussures est de beaucoup la voie qui donne les meilleurs résultats.

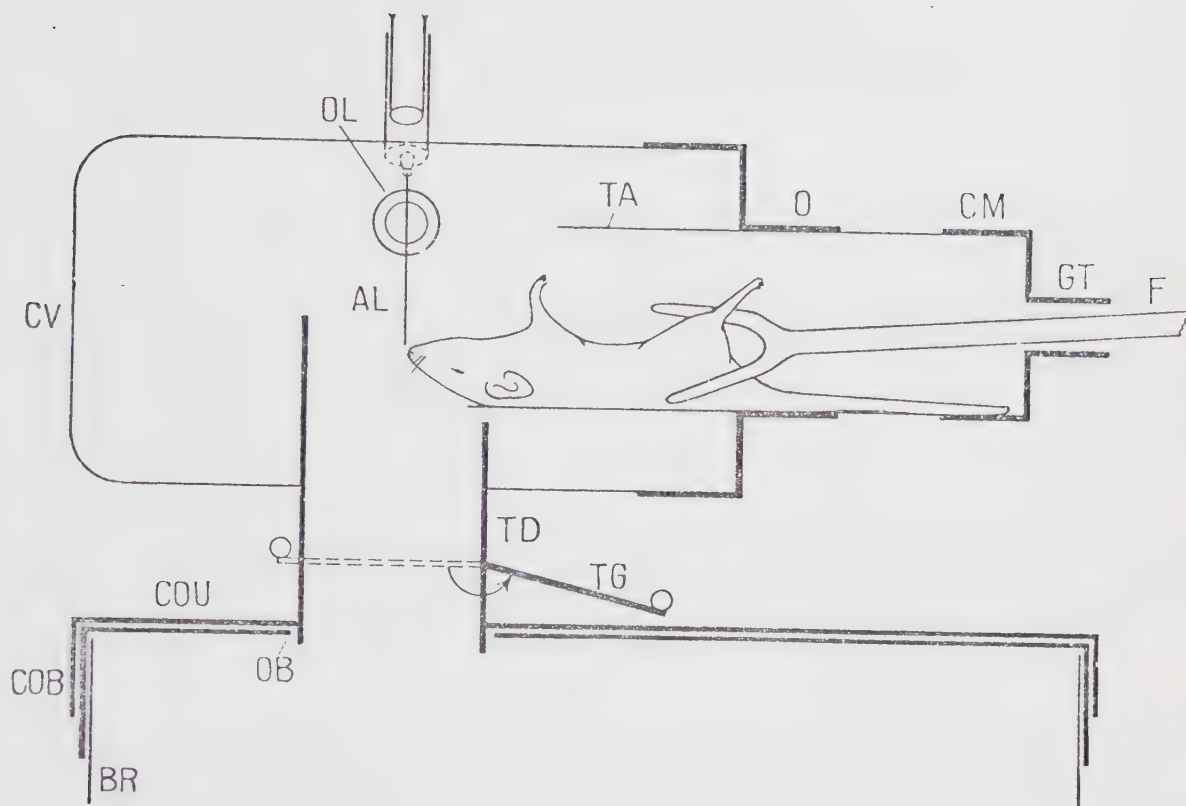
L'inoculation de prélèvements ou de suspensions de sacs vitellins se fait après anesthésie à l'éther chez des souris de trois semaines. SOHIER (182) utilise un appareil évitant d'éventuelles contaminations (p. 32).

Les souris développent des lésions pulmonaires typiques. La mort survient entre trois et sept jours pour les souches les plus virulentes.

Des souches moins virulentes entraînent la mort plus lentement, entre huit et quatorze jours et quelquefois les souris peuvent survivre (elles sont alors porteuses d'infection latente).

Les lésions des poumons sont constituées de foyers grisâtres avec congestion du hile et quelquefois même d'un lobe entier.

Des frottis par impression réalisés à partir de ces tissus lésés permettront de voir des corps élémentaires après coloration.



CV tube de verre épais percé de trois orifices : un inférieur où passe le tube métallique TD obturale par la trappe TG ; un latéral auquel sont fixés les capuchons métalliques O et CM, ce dernier prolongé par le tube GT où pénètre la fourchette en verre F ; un OL obturé par un bouchon de caoutchouc perforable par l'aiguille AL.

Après inoculation nasale, la souris est poussée avec la fourchette F, tombe dans le tube TD fixé sur le couvercle COU enfilé dans le couvercle COB du bocal de verre BR. La trappe TG est alors refermée, l'appareil enlevé et l'orifice OB obturé.

L'inoculation de jeunes souris par voie intracérébrale peut être utile pour l'isolement de l'agent de la lymphogranulomatose vénérienne, mais on lui préfère souvent l'inoculation à des espèces sensibles de singe par voie cérébrale.

- Inoculation au cobaye et autres animaux de laboratoire

Le cobaye, après inoculation intra-péritonéale, a souvent permis l'isolement de souches provenant de mammifères. GIROUD et Coll. ont utilisé également le hamster, le lapin, le mériion.

Des oiseaux ont permis d'évaluer le pouvoir pathogène de souches d'origine aviaire.

La fréquence d'infections latentes spontanées chez de tels animaux a conduit certains auteurs à utiliser des lignées de souris contrôlées ou plusieurs animaux différents par leurs origines et leurs types (62).

On peut avoir recours quelquefois à une méthode dite "indirecte" (182) de diagnostic chez l'animal lorsque ce dernier n'a pas développé une infection apparente après inoculation. Elle consiste en une réinoculation d'une suspension de germes de pathogénicité connue aux premiers animaux et inoculation de cette même suspension à des animaux neufs témoins. Si ces derniers succombent alors que les premiers survivent, on peut en déduire qu'ils ont été protégés par une première infection inapparente et on poursuivra les recherches.

- Cellules tissulaires

La méthode des oeufs embryonnés est indispensable à l'accomplissement d'un isolement ou d'une culture systématique de chlamydia, mais cette méthode ne se prête pas à des études quantitatives et à certaines recherches de biochimie. C'est à BLAND et CANTI en 1935 (23) que revient le mérite de la première réussite de culture sur tissu.

Depuis les cultures cellulaires ont été largement utilisées par de très nombreux auteurs.

L'inoculation de cultures cellulaires se fait à partir de souches déjà adaptées à l'oeuf.

Certains auteurs préconisent la centrifugation du système cellulaire inoculé : elle augmente les chances de contact entre chlamydia et cellules ; d'autres, l'addition de sérum de veau pour neutraliser l'effet toxique du matériel vitellin.

Les cellules en lignée continue ont été utilisées aussi bien que les cellules primaires. (188)

Cette méthode a permis de mettre en évidence de nombreuses propriétés fondamentales liées à la nature de ces germes et notamment de préciser :

- certains faits concernant les infections latentes ;
- les exigences nutritives de ces germes ;
- leur cycle de développement ;
- les propriétés des différentes formes de développement ;
- le parasitisme des chlamydia
- leur sensibilité aux antibiotiques.

Quelques souches de chlamydia inoculées à des systèmes cellulaires appropriés entraînent un certain "effet cytopathogène" permettant de déterminer le titre infectieux de ces germes. Si l'infection de la cellule par les chlamydia n'entraîne pas l'apparition d'un effet cytopathogène le nombre de particules "infectantes" peut être cependant évalué en comptant le nombre de cellules présentant des inclusions (sur couche unicellulaire). Les cellules infectées sont facilement repérables après les colorations usuelles (Giemsa, Gimenez, Castañeda, acridine orange, anticorps fluorescents, ...).

Cette méthode cependant ne permet pas de conserver une souche pendant une longue période. L'extinction de l'effet "cytopathogène" au cours de passages en série semble difficile à expliquer (188).

Une récente étude de GORDON et Coll. (81) portant sur de nombreux prélèvements a précisé la valeur d'une nouvelle méthode de détection et d'isolement des chlamydia sur cellules "Mac Coy" en lignée continue. En comparant les résultats de cette dernière et de la méthode classique in ovo (en se limitant à trois passages), il apparaît que la méthode sur cellules

"Mac Coy" est beaucoup plus rapide et quatre fois plus sensible (ces cellules pouvant être sensibilisées par exposition préalable aux rayonnements gamma ou X). Plus récemment encore, ROTA et NICHOLS en 1971 (166) cultivant l'agent du trachome sur cellules "Mac Coy" ont montré l'intérêt de traiter ces cellules irradiées au Diethylaminoéthyl-Dextran. Ce procédé permettrait d'augmenter le nombre de cellules infectées par l'agent du trachome en évitant la centrifugation.

OH et TARIZZO (148) proposent d'étudier l'agent du trachome en réalisant une véritable "culture" sur endothélium cornéen de lapin.

c) Conduite d'une identification

L'identification précise du germe est indépendante du milieu et des méthodes qui ont servi à l'isoler. Elle doit comprendre au moins quatre étapes (188) :

1° La constatation d'inclusions intracytoplasmiques typiques, de corps élémentaires ou encore de formes plus tardives de développement, au niveau du milieu d'isolement.

2° L'étude du pouvoir pathogène sur plusieurs animaux et par différentes voies d'inoculation, ou sur l'oeuf embryonné.

3° La recherche de l'antigène spécifique de groupe : par la réaction de fixation du complément en utilisant un sérum connu (contenant des anticorps antichlamydia), ou encore la recherche d'anticorps spécifiques de l'antigène de groupe apparaissant chez un animal sensible à qui l'on a inoculé l'antigène à identifier. Si il y a identité des anticorps apparus avec ceux identifiés chez le malade on est assuré que l'agent isolé était bien le responsable de la maladie humaine (GIROUD).

4° L'élimination d'une souillure éventuelle du milieu d'isolement par un mycoplasme, une rickettsie.

1° Les corps élémentaires ou les inclusions intracytoplasmiques sont visibles après coloration au Machiavello, Gimenez, Castañeda ou Giemsa ; éventuellement par immunofluorescence ou coloration à l'iode.

L'étude au microscope électronique est parfois utile.

2° L'étude du pouvoir pathogène permet de déterminer quels sont les hôtes sensibles et quelle est la meilleure voie d'inoculation. Ceci a été codifié par GORET pour les souches de l'ornithose (82).

Si l'animal meurt : la constatation de lésions caractéristiques oriente les recherches.

Si l'embryon de poulet meurt (après un délai variable) : les lésions du sac vitellin et l'aspect de l'embryon ont une valeur d'orientation.

Des frottis par impression réalisés à partir d'organes d'animaux lésés ou de sacs vitellins, puis colorés vont permettre de confirmer la présence de l'agent pathogène à leur niveau.

3° L'antigène de groupe est préparé à partir de sac vitellins bouillis ou d'organes d'animaux. Cet antigène ne réagira qu'avec des anticorps anti-chlamydia.

La méthode de GIROUD doit comporter au préalable la vérification de l'animal sensible avant inoculation ; il ne doit pas posséder spontanément des anticorps correspondant à l'antigène étudié.

L'antigène sera inoculé par voie intra-péritonéale, intraveineuse, ou intradermique.

L'apparition d'anticorps spécifiques sera détectée par la réaction de fixation du complément (et éventuellement par micro-agglutination).

Depuis 1963, on a appliqué la méthode d'immunofluorescence à la détection des antigènes à partir des produits humains. On a ainsi la preuve de l'appartenance du germe au genre chlamydia.

On doit compléter ce premier approche par l'identification précise de la souche.

La première place était donnée aux réactions de neutralisation de l'agent, et de protection du choc toxique chez la souris. Mais il semble actuellement que la méthode d'immunofluorescence donne d'aussi bons résultats. Certains auteurs complètent l'identification par l'étude de la sensibilité de la souche à la sulfadiazine et l'étude des inclusions (recherche de la présence d'une matrice glycogénique colorable à l'iode) (188).

4° Certains germes pouvant cultiver simultanément en présence d'une chlamydia.

Les mycoplasmes cultivent bien sur sac vitellin. Des prélèvements d'origine respiratoire, intestinale ou génitale peuvent être envahis par ces deux types de germes. Des mycoplasmes peuvent infecter également des prélèvements de malades atteints d'arthrite. La mise en culture sur un milieu synthétique approprié peut révéler la contamination du prélèvement par un mycoplasme. Le passage sur plusieurs hôtes sensibles peut être utile (188).

Chez les animaux, il n'est pas rare de constater une double infection par chlamydia et *Coxiella burnetii*, bien que ces deux germes cultivent sur oeuf embryonné la distinction est facile (morphologie, propriétés tinctoriales, sérologie et animaux sensibles) (188).

3. DIAGNOSTIC INDIRECT

Nous étudierons en premier la Réaction de fixation du complément et ses variantes.

Selon SOHIER "Dans la pratique courante, la réaction de fixation du complément est de beaucoup celle qui a donné les meilleurs résultats". Cette technique est applicable aussi bien au diagnostic des maladies à chlamydia qu'à l'analyse antigénique de ces germes.

Cette réaction sert :

1° A détecter des anticorps spécifiques de l'antigène de groupe dans le sérum de malade.

2° A mettre en évidence les parentés antigéniques entre les chlamydia isolées à partir de prélèvements cliniques. Ces parentés sont liées à l'antigène de groupe, mais aussi aux antigènes d'espèce.

I. Réaction de Fixation du complément appliquée à la détection des anticorps dans le sérum du malade (182), ces derniers étant dirigés contre l'antigène thermostable spécifique de groupe des chlamydia.

Les sérums d'hommes atteints de Psittacose, de Lymphogranulomatose vénérienne, de Trachome et les sérums d'animaux immunisés contre les agents responsables de ces dernières affections, réagissent de la même façon au cours de la réaction de Fixation du Complément utilisant l'antigène de groupe.

1) Sérums destinés aux réactions diagnostiques

Ils comprennent :

- un sérum précoce prélevé aussitôt que possible après le début de la maladie ;
- un autre sérum dit "tardif" prélevé à partir du 10e-15e jour de la maladie suivant l'apparition des premiers symptômes.

On sait toutefois qu'en l'absence de sérum "précoce", on peut recueillir d'utiles informations avec un ou deux sérums prélevés au cours des deux ou quatre semaines qui suivent la phase aiguë initiale.

- un sérum de référence : prélevé chez des sujets dont on a la preuve qu'ils ont bien été atteints de la maladie en question.

Des sérums sont obtenus expérimentalement par inoculation de germes identifiés à des mammifères.

2) La réaction de Fixation du complément directe : utilisée selon la technique classique, seule la préparation des antigènes diffère. Cette réaction peut être effectuée avec des antigènes bruts ou purifiés.

- Les antigènes bruts sont obtenus soit sur poumon de souris inoculé par voie intra-nasale (technique de BEDSON, modifiée par DEKKING), soit sur sacs vitellins d'oeuf de poule (technique de NIGG ou de MEYER), soit sur cavité allantoïque d'oeuf de poule (technique de DAVIS). Ces antigènes sont renforcés ou non par de l'acide phénique.

- Les antigènes purifiés ; il en existe plusieurs variétés : l'antigène de HILLEMANN et Coll., l'antigène de VOLKERT et Coll., de TERZIN et Coll. ...

La purification étant le plus souvent basée sur l'action des solvants des lipides (éther, acétone, alcool méthylique). Ces antigènes sont aussi spécifiques de groupe.

Ils peuvent être aussi purifiés par centrifugation en gradients de densité de saccharose (188).

Il est habituel d'utiliser dans la réaction un antigène "de contrôle" dit normal, préparé à partir de sacs vitellins ou de poumons de souris selon que l'antigène spécifique a été obtenu à partir des uns ou des autres.

L'interprétation des résultats de cette méthode doit être discutée :

- il faut tenir compte des dates de prélèvements et de leur nombre.
- l'interprétation peut être difficile étant donné les variations dans les taux maxima, les modalités d'évolution des anticorps, l'existence d'infections latentes et de stimuli non spécifiques.
- elle est inconstamment positive même chez des sujets présentant un trachome clinique indiscutable.
- des traitements précoces par antibiotiques à haute dose peuvent modifier la modalité d'apparition des anticorps.

Cependant on ne peut nier la valeur de cette réaction dans les cas individuels où la montée du taux des anticorps a été nette et dans le cadre des enquêtes épidémiologiques.

L'interprétation des résultats pour la méthode de déviation du complément utilisant l'antigène de l'Institut Pasteur (préparé à partir de cultures sur sac vitellin d'oeuf embryonné) et réalisée selon la technique classique de LEPINE (113) est la suivante :

- si l'examen est fait sur un seul échantillon de sérum, le résultat est positif s'il y a encore fixation partielle du complément avec le sérum dilué à 1/40 et 1/80.

- si l'examen est fait sur deux échantillons de sérum prélevés à dix jours d'intervalle environ, une différence franche entre les taux des anticorps est significative.

- le séro-diagnostic peut être positif à 1/10 et 1/20 pour des personnes indemnes de toute manifestation clinique, mais vivant dans des zones d'endémicité. Il semble en être de même dans le cas de malades atteints de trachome ou de lymphoréticulose bénigne d'inoculation.

3) Réaction de fixation du complément indirecte (182) utilisée à l'origine lorsque la réaction de fixation du complément était négative, alors que les germes pouvaient être isolés.

Dans certains cas le complexe antigène-anticorps n'est plus apte à fixer le complément.

Après avoir mis en présence le sérum à expertiser et l'antigène, on utilise un premier système révélateur connu pour donner une réaction de fixation du complément directe positive, puis un deuxième système révélateur de la fixation ou non du complément (hématies + sérum anti-hématies).

Si le sérum à expertiser contenait des anticorps, il y a hémolyse. Si le sérum ne contenait pas d'anticorps, il n'y a pas d'hémolyse.

II. Réactions d'Agglutination

Le principe de l'agglutination de corps élémentaires en suspension par un sérum hyperimmun a été utilisé pour la première fois par BEDSON en 1932 (13). Les applications de cette réaction ont été nombreuses, le principe étant seulement modifié par coloration des corps élémentaires en suspension ou par utilisation de tubes capillaires.

GIROUD et Coll. (68) ont mis au point une *réaction de microagglutination sur lame* applicable au diagnostic sérologique des rickettsioses en 1942. C'est en 1954 que GIROUD et JADIN ont étendu les possibilités de cette méthode à des organismes qu'ils situaient à la limite des rickettsies.

La souche de l'avortement des ovins (ou Néorickettsie Q 18) fait partie des antigènes de microagglutination. La détection d'anticorps agglutinants dirigés contre cet antigène est réalisable couramment dans les laboratoires français. Le maximum du taux des anticorps se situe tardivement vers le 25e jour de la maladie (178).

L'application de cette technique est néanmoins réalisable pour de nombreuses autres souches isolées par GIROUD et JADIN (101) : V_{14} - X_{14} - S_{15} ... La réaction est également réalisable avec l'antigène de la Psittacose T_{13} et la souche de Trachome T'ANG : B_{28} .

La technique de cette réaction a été décrite par DEBEVER, puis SEIGNEURIN (178) dans leurs thèses respectives.

L'antigène de micro-agglutination est une suspension purifiée de corps élémentaires (décantation dans l'éther) obtenu par culture sur sacs vitellins d'oeuf de poule embryonné.

Le sérum mis en présence de l'antigène doit être dilué à un taux spécifique qui est de 1/20 pour la néorickettsie Q 18, s'il y a agglutination, on peut diluer le sérum au 1/40.

La réaction d'agglutination est spécifique d'antigène de groupe, c'est une réaction qui est valable par la surveillance sérologique.

GERLOFF et WATSON (59) ont adapté le test de précipitation radio-isotopique (RIP) à la recherche d'anticorps anti-chlamydia. Ce test serait

plus sensible que la réaction de fixation du complément, mais il n'est pas facile à mettre en oeuvre et nécessite de trop grandes quantités de sérum (188).

III. Inhibition de l'hémagglutination et hémagglutination conditionnée

Un sérum contenant des anticorps anti-chlamydia est capable de réagir avec l'antigène d'hémagglutination, il inhibe donc l'agglutination des globules rouges de souris. (88).

Cette réaction a été appliquée avec succès aux sérodiagnostics à partir de volatiles et de mammifères, mais l'antigène d'hémagglutination présente l'inconvénient d'être rapidement détruit par conservation (188).

C'est BENEDICT et O'BRIEN (17) qui ont étudié les premiers la possibilité d'appliquer la réaction d'hémagglutination conditionnée au diagnostic des maladies à chlamydia.

TURNER et GORDON en 1964 (201) ont repris cette réaction en utilisant des globules rouges de moutons sensibilisés. Il semble que ce test présente un intérêt pour démêler l'intrication des parentés immunologiques entre différentes souches de chlamydia. Il mérite d'être étudié.

Les anticorps détectés par hémagglutination conditionnée sont différents des anticorps détectés par réaction de fixation du complément.

IV. Réaction de Neutralisation

C'est HILLEMANN en 1945 (96) qui a décrit pour la première fois l'action neutralisante d'anti-sérums de titre élevé obtenus par hyperimmunisation de coq.

Cette réaction est spécifique de souches et même d'espèce et a souvent été utilisée pour l'étude des différences antigéniques.

La neutralisation peut être effectuée sur des souris inoculées par voie intranasale ou dans des sacs vitellins ou encore sur des cellules sensibles à ces germes.

REEVE et GRAHAM (162) ont utilisé la réaction de neutralisation pour différencier des souches de Chlamydia trachomatis sur cellules Hela.

V. Les tests de neutralisation des toxines et de séro-protection du choc toxinique chez la souris

Le premier de ces tests nécessite la préparation de toxines à partir de la souche de référence et de la souche à identifier suivie d'une épreuve de neutralisation par des sérums préparés contre les différentes souches (182). Il permet de faire une distinction entre les souches et même les espèces. Il s'avère très utile pour classer les souches toxigènes d'origine aviaire et humaine.

Le test de séro-protection du choc toxinique chez la souris (120) : le choc peut être provoqué même si la multiplication des chlamydia est inhibée par les antibiotiques, mais peut être prévenue par un anti-sérum ou une vaccination préalable (188).

Cette réaction est très spécifique et est utilisée pour la distinction des souches très intriquées.

Elle a permis de classer les souches de psittacose, puis les souches toxigènes de Chlamydia Trachomatis. Elle a été utilisée pour mesurer l'efficacité de vaccins préparés à partir de chlamydia.

VI. Tests cutanés

La réaction de FREI applicable au diagnostic de la lymphogranulomatosé vénéérienne met en évidence l'état d'hypersensibilité retardée apparaissant au cours de cette maladie (lecture entre la quarante huitième heure et le quatrième jour).

Cette réaction a une certaine valeur diagnostique, mais la réaction de fixation du complément lui est supérieure (182).

L'antigène utilisé pour cette intra-dermoréaction est soit d'origine humaine, soit d'origine animale ou encore préparé à partir de sacs vitellins infectés et même à partir de cerveau de singe infecté.

Il a été reconnu que des antigènes préparés à partir du jaune d'oeuf infecté avec des agents de l'ornithose, de la pneumonie du chat et de la souris, de la méningopneumonie donnaient des réactions peu différentes de celles que donne l'antigène lymphogranulomateux. (182)

GIROUD et Coll. (75) étudiant les réactions allergiques provoquées par des antigènes rickettsiens ont étendu leur méthode aux antigènes de la Psittacose, de l'avortement des ovins et de la maladie des griffes du chat.

L'intérêt de l'intra-dermoréaction serait de mettre en évidence un contact ancien avec l'antigène ou une maladie "à bas bruit" évoluant de façon apparente ou inapparente. Chez des sujets ayant une sérologie négative, ces auteurs ont pu mettre en évidence la réapparition d'anticorps.

Les réponses allergiques à l'antigène de la psittacose et de l'avortement des ovins sont importantes dès la vingt quatrième heure et maxima à la quarante huitième heure, la réponse à l'antigène de la maladie des griffes du chat est beaucoup plus tardive.

Ces essais ont été poursuivis par les mêmes auteurs avec les antigènes trachomateux. Les réactions allergiques apparaissent aussi bien avec l'antigène de groupe qu'avec l'antigène spécifique d'espèce.

Ces auteurs ont remarqué que des trachomateux anciens présentaient des réactions positives de la même façon que des sujets porteurs d'un trachome en évolution ou d'une maladie inapparente.

La répétition des I.D.R. entraîne une augmentation du taux des anticorps, mais ne constitue pas une thérapeutique.

Les spécialistes du trachome ont utilisé les réactions cutanées d'allergie dans un but diagnostique : cette méthode semble être de valeur très médiocre, de nombreuses réactions positives non spécifiques ont été observées. Ces dernières seraient dues à la présence au sein du matériel antigénique utilisé, de substances provenant des oeufs (204).

BIETTI et coll. en 1967 soulignaient l'intérêt de mettre au point un antigène spécifique. Il est encore permis d'espérer qu'une épreuve cutanée permettra un jour de porter le diagnostic de trachome (20) (21).

VII. L'immunofluorescence

Appliquée à l'étude des chlamydia dès 1955, elle a permis de préciser le mode de développement de l'agent de la psittacose (184). Ses applications ont été plus nombreuses dans l'étude du groupe trachome - conjonctivite à inclusions.

Cette technique a été adaptée aux différents problèmes posés par les chlamydia et les affections qu'ils engendrent : elle sert à la détection de l'antigène, à la détection de l'anticorps et à l'étude des parentés antigéniques entre souches voisines (188). Les méthodes directe et indirecte ont été utilisées.

Les immuns sérums sont obtenus à partir de l'homme, du lapin, du cobaye, de la souris, de volatiles.

Les antigènes qui entrent en jeu dans cette réaction n'ont pas été identifiés, il s'agit probablement de la totalité des fractions antigéniques (spécifiques de groupe et d'espèce).

La plupart des travaux de recherches utilisant la méthode des anticorps fluorescents ont été réalisés sur cultures cellulaires. *La coloration par anticorps fluorescents* (méthode indirecte) doit être effectuée deux à trois jours après inoculation du système cellulaire. Plus la culture vieillit, plus le nombre de fluorescences non spécifiques augmentent. Cette méthode est applicable à des frottis réalisés à partir de sacs vitellins. Certains auteurs utilisant la méthode indirecte avec des anti-sérums humains ont eu l'idée d'ajouter du complément : ce dernier accroît la sensibilité de la méthode et rendrait les fluorescences plus intenses. On peut expliquer ces constatations en supposant que les complexes antigène - anticorps formés sont plus "solides" en présence de complément. Les anticorps sont alors moins entraînés par les lavages nécessités par la coloration (188).

La méthode indirecte a été également utilisée avec succès pour *titrer les anticorps* dans le sérum humain : la sensibilité de cette méthode est très comparable aux méthodes de fixation du complément et d'inhibition de l'hémagglutination (188).

Cette méthode a été appliquée non seulement à la détection d'anticorps dans le sérum de trachomateux, mais également dans le liquide de sécrétion conjonctivale (18).

La technique des anticorps fluorescents a trouvé une application avantageuse dans *l'identification des chlamydia* au niveau des frot-tis conjonctivaux de malades atteints de trachome ou de conjonctivite à inclusions. La supériorité de cette coloration sur la méthode au GIEMSA est controversée (188).

HANNA et Coll. (92) ont utilisé cette technique en vue de diagnostiquer les affections trachomateuses inapparentes ; il semble que l'immunofluorescence permette de détecter la présence de chlamydia au niveau de l'oeil chez des individus ne présentant aucun signe clinique évident de trachome ou de conjonctivite à inclusions.

Des travaux très récents (HANNA, 1971) ont permis de conclure que la présence des inclusions immunofluorescentes augmentent au cours des infections chroniques à agents TRIC sous l'influence de traumatismes (94).

Une dernière application de cette méthode a été utilisée avec succès dans *l'étude des parentés antigéniques* entre différentes souches de chlamydia.

L'adsorption de sérums hyperimmuns par des souches de chlamydia connues permet d'obtenir des sérums très spécifiques.

Les applications ont été plus nombreuses en ce qui concerne l'étude des agents du trachome et de la lymphogranulomatose vénérienne, ainsi que le typage des différentes souches d'agents TRIC.

SAN-PIN WANG et GRAYSTON en 1970 (168) utilisent une microméthode d'immunofluorescence indirecte pour étudier les parentés immunologiques existant entre des agents TRIC (d'origine génitale), des agents de LGV et des souches apparentées de chlamydia trachomatis.

Ces auteurs soulèvent une hypothèse tendant à faire admettre que des agents TRIC génitaux puissent dériver d'agents de la L.G.V.

Les réactions croisées étant souvent prédominantes dans un sens, ces auteurs pensent qu'il est utile d'évoquer un phénomène de souches "majeures" (ou dominantes) et "mineures".

CAPPONI (1969) pense que l'identification d'une souche trachomateuse peut être faite rapidement et sans erreur par la technique des anticorps fluorescents (36).

VIII. La technique de double diffusion en gélose est utilisée depuis 1967 aux Etats-Unis, elle est reprise en France par HAIDER et CAPPONI (87) selon une technique dérivée de celle d'OUCHTERLONY. Cette méthode se prêtant particulièrement à l'étude des parentés immunologiques existant entre différents antigènes.

Ces auteurs ont pu comparer les constitutions antigéniques de la souche B28 du trachome et de la souche de l'avortement des ovins (Q 18) : *Q 18 présente de grandes parentés antigéniques avec B 28 alors que la distinction avec chlamydia psittaci se confirme.*

N.B. - TARIZZO et NABLI (194), déjà en 1966 avaient souligné l'intérêt de soumettre à des études comparatives les agents isolés à partir des ovins et les agents pathogènes pour la conjonctive humaine.

En outre, cette méthode de diffusion en gélose va peut être permettre de différencier l'agent du trachome de celui de la conjonctivite à inclusion.

L'étude immunoélectrophorétique des bandes de précipitation a aussi été réalisée et ne permet pas encore de conclure (87).

Réactions appliquées à la détection
des anticorps dirigés
contre l'antigène de groupe

Réaction de fixation du complément
Réactions d'agglutination
Inhibition de l'hémagglutination
Tests cutanés
Immunofluorescence

Réactions plus particulièrement appliquées
à l'étude des antigènes d'espèce
(étude des parentés antigéniques)

Test de séro-protection du choc toxinique
chez la souris

Immunofluorescence directe et indirecte
Double diffusion en gélose
Immunoélectrophorèse
Réaction de déviation du complément
Hémagglutination conditionnée
Réaction de neutralisation
Réaction de neutralisation de la toxine
Réaction d'immunité croisée

IV. POUVOIR PATHOGENE

1. Pouvoir Pathogène humain
2. Pouvoir Pathogène animal
3. Pouvoir pathogène expérimental

1. POUVOIR PATHOGENE HUMAIN

En 1951, MOLLARET (134) avait classé *d'un point de vue clinique* les principales maladies humaines à chlamydia (anciennement Miyagawanello) comme suit :

1) Miyagawanellose à prédominance lymphoganglionnaire

- Lymphogranulomatose vénérienne (ou maladie de Nicolas-Favre)
- Lymphoréticulose bénigne d'inoculation (ou maladie des griffes du chat).

2) Miyagawanelloses à prédominance pulmonaire

- Psittacose - Ornithose
- certaines pneumonies atypiques humaines

3) Miyagawanellose à prédominance génito-oculaire

- Conjonctivites (trachome, conjonctivite à inclusions)
- Urétrites et cervicites à inclusions
- Syndrome conjonctivo-uréthro-synovial de Fiessinger-Leroy-Reiter.

J.C. LEVADITI (115) donne *une classification biologique* des atteintes liées à ces germes. Il distingue trois groupes selon leur degré de dissémination dans l'organisme et leur mode de pénétration.

a) Un premier type, strictement épithélial, dont le meilleur exemple est l'agent du trachome, contamine essentiellement les muqueuses oculaires ou génitales sans pénétration réelle dans l'organisme.

b) Un deuxième type dont le germe le plus représentatif est l'agent de la lymphogranulomatose vénérienne. Il se caractérise par l'envahissement des cellules et des tissus réticulo-histiocytaires, avec pro-

pagation et localisation aux ganglions lymphatiques directement tributaires, où prédominent les lésions, alors que le chancre d'inoculation est fugace et guérit spontanément.

c) Les germes les plus connus du troisième groupe sont ceux de l'ornithose et de la psittacose ; ici la dissémination a lieu par voie sanguine et succède à une atteinte initiale respiratoire, digestive ou génitale, sans localisation lymphatique évidente.

Ces deux classifications permettent d'apprécier différemment un même ensemble de symptômes.

DAVIS et coll. (43) constatent que chez l'homme la distribution des lésions reflète le mode d'infection (exemples : l'inhalation d'agents infectieux est suivie d'une pneumonie, l'infection de la peau et des ganglions lymphatiques suit un contact sexuel).

Du point de vue physiopathogénique : le pouvoir pathogène de ces germes est lié pour certains d'entre eux à la production d'une toxine (signes cliniques de la psittacose).

GIROUD (62) a défini le pouvoir pathogène des "Néorickettsies" il le considère très proche de celui des rickettsies. Les infections dues à ces germes (d'origine animale et infectant occasionnellement l'homme) ont pour particularité de présenter de fréquentes rechutes et leur incubation peut être longue. GIROUD, à ce sujet, cite le cas d'une martiniquaise qui a contracté une uvéo-papillite à néorickettsie sept mois après avoir quitté le pays où elle s'était probablement contaminée (178). Ces agents lèsent électivement les vaisseaux et engendrent des symptômes cliniques très variés tels que : signes pulmonaires, méningo-encéphalites, hépato-néphrites, adénopathies, avortements à répétition (171), syndromes exanthématiques ...

L'observation du fond d'oeil humain est le meilleur moyen d'étudier l'apparition et le développement des lésions vasculaires produites par ces germes.

Il est habituel de constater une endothélite avec thrombose artérielle ou veineuse et une réaction périvasculaire lympho-plasmocytaire (167). L'ensemble constituant le nodule décrit par PROWAZECK.

2. POUVOIR PATHOGENE ANIMAL

Les chlamydia sont principalement, chez l'animal, à l'origine de pneumonies, encéphalites, avortements, arthrites, diarrhées et conjonctivites (188).

L'agent de la méningopneumonie est responsable de cette maladie chez le furet ; il infecte également l'homme ; mais on ne sait toujours pas de façon certaine si cette souche est d'origine humaine ou animale (188).

C'est GÖNNERT (77) en 1941 et NIGG (146) un an plus tard, qui découvrirent que les souris sont fréquemment infectées de façon latente. On s'aperçut par la suite que de nombreuses souches de souris sont spontanément infectées par les chlamydia. Ces recherches étaient importantes puisque la souris blanche était couramment utilisée pour l'isolement de ces germes d'origine humaine.

La souris saine, inoculée par voie intranasale, avec des chlamydia isolées de souris porteuses d'infection latente développe une bronchopneumonie (77).

STORZ (1971) pense que la physiopathogénie des maladies animales à chlamydia est liée essentiellement à la virulence de ces germes. Les chlamydia se fixeraient dans les cellules du système réticulo-endothélial, de la conjonctive, du tractus intestinal et du placenta de l'hôte. L'apparition de lésions dans un ou plusieurs de ces organes dépendrait de la virulence des germes et de leur dissémination (188).

3. POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

La souris, le cobaye, le furet, le hamster sont des hôtes sensibles et utiles au diagnostic des affections à chlamydia (après avoir éliminé la possibilité d'une infection latente chez ces animaux). D'autres espèces animales chez lesquelles on n'a pas retrouvé d'infections naturelles à chlamydia sont réceptives.

Les singes Vervet sont très sensibles aux infections par les agents de la lymphogranulomatose vénérienne (188).

Pendant longtemps on a cru que les souches de chlamydia Trachomatis ne pouvait être pathogènes que pour l'homme et les primates supérieurs (chimpanzés, babouins, Rhésus) (4) (16).

T'ANG et coll. (193) n'avait pas pu transmettre leur souche adaptée à l'oeuf, à un animal quelconque (souris, pigeon, lapin, cobaye).

HURST et REEVE (98) ont été les premiers à avoir inoculé avec succès des souris par voie intra-cérébrale avec une souche adaptée à l'oeuf. Ces souches provoquent une maladie, puis la mort de la souris, ce résultat a été confirmé par la suite par de nombreux laboratoires. Elles peuvent également infecter les poumons de souris.

Récemment OH et TARIZZO (148) ont étudié le pouvoir pathogène de ces souches au niveau de l'oeil du lapin. Après inoculation dans la chambre antérieure avec la souche T'ANG, ils observent une opacité cornéenne, des lésions microscopiques caractéristiques de l'endothélium cornéen, un degré variable de néovascularisation de la cornée et une uvéite.

Ces modifications oculaires sont spécifiques de l'agent. Le micro-organisme se développe dans les tissus oculaires.

En France, GIROUD (62) a étudié le pouvoir pathogène expérimental des néorickettsies inoculées par différentes voies chez le lapin.

a) inoculation intracaméculaire de différentes souches néorickettsiennes chez le lapin (73).

L'auteur constate une infection presque globale de l'oeil, mais les lésions les plus accentuées ont été observées au niveau de la cornée, de l'iris, du corps ciliaire (kératite et iridocyclite).

D'autre part, une forte réaction vasculaire est mise en évidence au niveau des méninges et du système nerveux, mais sans phénomènes inflammatoires nets.

Passés dans le courant circulatoire méningo-cérébral, ces agents ou leurs produits toxiques sont capables de produire des tuméfactions de l'endothélium capillaire avec desquamation et thrombose des vaisseaux, dilatation vasculaire, stase, oedème et hémorragies périvasculaires et même de petits infiltrats inflammatoires pericapillaires.

Ces processus sont à la base des paralysies ou complications encéphalitiques observées.

b) Inoculation intrapéritonéale chez le jeune lapin :

La souche de l'avortement des ovins provoque d'importantes lésions hépatiques et rénales (destruction des cellules rénales tubulaires et même glomérulaires). Les autres viscères présentent un oedème et des lésions vasculaires.

c) Inoculation intraveineuse d'agents néo-rickettsiens d'origine humaine, canine ou ovine) :

elle provoque chez le lapin adulte une augmentation de volume des reins (congestion de leur zone corticale). En examinant des coupes, il s'agit de lésions glomérulaires transitoires disparaissant en deux mois.

d) Enfin certaines de ces souches lorsqu'elles cultivent bien peuvent être titrées par inoculation intradermique au lapin :

elles provoquent des lésions nodulaires (comparables à celles des rickettsies). Ces lésions peuvent être neutralisées par du sérum de convalescent.

Il s'agit là de résultats fragmentaires, mais il serait trop long d'analyser le pouvoir pathogène de toutes les souches de chlamydia sur tous les hôtes possibles. Il s'avère que les souches d'origine aviaire et mammifère peuvent infecter expérimentalement de nombreux hôtes.

En l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de trouver une explication à la spécificité reliant certaines souches à certains hôtes sensibles (188).

V. EPIDEMIOLOGIE

1. Notions d'épidémiologie

2. Infections latentes à chlamydia

1. NOTIONS D'ÉPIDÉMIOLOGIE

L'extension des maladies à chlamydia peut évoluer selon trois modalités :

Des *épidémies* ont été décrites :

- épidémie de psittacose de 1930 (129)
- épidémie à "néorickettsie" au Kivu, province du Congo belge, survenue dans un pensionnat de jeunes filles. L'agent responsable infectait habituellement les bovins (101),
- épidémie aux Iles Féroé en 1938 intéressant les pétrels (61).

Mais ces maladies sévissent aussi à l'état *endémique* (127). L'endémie trachomateuse est entretenue par la précarité de l'hygiène des populations où elle sévit. Le nombre de trachomateux est évalué à 400 millions, et on estime à la moitié le nombre d'aveugles (204).

Des *cas sporadiques* sont couramment observés chez l'homme ; ils sont dus aux germes infectant d'habitude les oiseaux et les mammifères (l'homme se trouve être un chaînon accidentel). Actuellement on observe des cas sporadiques de Psittacose dont la fréquence augmente avec l'accroissement de l'importation illégale d'oiseaux exotiques (103, 190).

La sensibilité des sujets neufs favorise l'apparition de ces cas. Les sujets professionnellement exposés (vétérinaires, expérimentateurs, infirmiers, cuisiniers, ...) sont souvent victimes de ces affections (189) (tableau p. 58).

C'est la constatation de ces cas sporadiques qui prouvent que les germes d'origine animale ont un pouvoir pathogène potentiel pour l'homme (194). Récemment SCHACHTER (175) a décrit un cas de maladie humaine par agent de la pneumonie du chat (isolé par BAKER en 1944) (7), alors que ce germe ne semblait pas être encore pathogène pour l'homme (GIROUD, 1969) (61).

Niveau du contact avec la volaille	Profession des malades	Nombre de cas
Elevages industriels	Employés	835
Usine d'empaquetage	Vétérinaires	3
	Epidémiologistes	1
	Visiteurs	8
Petites fermes entretenant de la volaille	Membres de la famille	179
	Visiteurs	2
Marchands de volailles	Commerçants	4
Cuisines	Cuisiniers	2
Laboratoires	Chercheurs	6
Inconnu	Professions diverses	32
		1072

D'après STRAUSS et SERY (1964) (189) en Tchécoslovaquie
 INFLUENCE DE LA PROFESSION SUR LE NOMBRE DE CAS DE PNEUMONIES DUES AU CHLAMYDIA

Il semble que dans le domaine vétérinaire, on puisse décrire l'extension de ces maladies de la même façon : il existe des épizooties et enzooties liées à ces germes (64).

Les réservoirs de "virus" :

En l'espace de trente ans, ces germes ont été découverts au sein de 130 espèces différentes d'oiseaux (perruches, perroquets, pétrels, pigeons, mouettes, oiseaux de basse-cour, ...) (129). MEYER (127) constate que ces germes infectent actuellement douze ordres différents de mammifères, ce qui fait dire à GIROUD "il ne faut jamais désespérer de l'extension mondiale d'une infection" (61).

Encore très récemment, une chlamydia a été isolée du sang de héron gris (140). MEYER réalise le même exploit à partir d'un phoque des Iles Pribilof et GIROUD trouve des anticorps spécifiques de ces affections chez un éléphant de mer des îles Kerguelen (61).

Transmission des maladies à chlamydia :

La transmission peut être *directe* : ce mode est habituel aux agents du trachome, de la conjonctivite à inclusions et de la lymphogranulomatose vénérienne : la contagion se fait d'homme à homme. La transmission directe d'agents animaux à l'homme est possible, elle est plus fréquente chez les sujets exposés professionnellement (189) et chez les peuplades primitives vivant en promiscuité avec le bétail.

La transmission *indirecte* ; par l'intermédiaire d'un vecteur a été constatée dans de nombreux cas.

1) Transmission par l'intermédiaire de vecteurs inertes :

- *L'eau* : des épidémies ont été décrites à la suite de baignades dans des eaux polluées par des animaux porteurs de ces germes (101). On sait par ailleurs que des chlamydia virulentes peuvent persister pendant deux à trois jours dans de l'eau du robinet ou de piscine laissée à la température ambiante (188).

- le lait non bouilli (101)

- les poussières et aérosols :

GIROUD a constaté la transmission de ces germes par l'intermédiaire de poussières virulentes émanant de membranes foetales d'animaux domestiques (101).

2) Transmission par l'intermédiaire de vecteurs vivants :

piqûre d'arthropodes. GIROUD et Coll. ont isolé des "néorickettsies" à partir de tiques : *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus* et *Dermacentor marginatus*. Ces tiques parasitaient le bétail.

Des isollements à partir d'*Ixodes pacificus*, de *Dermacentor occidentalis* et d'*Ornithodoros coriaceus* ont été réalisés aux U.S.A. (188) (66).

MEYER et EDDIE ont isolé des chlamydia à partir d'arthropodes parasites des volatiles : les auteurs se posent cependant une question : ces arthropodes sont-ils de nouveaux réservoirs ou sont-ils seulement des vecteurs ?

Les voies de contamination :

- Le contact, qu'il y ait ou non effraction des muqueuses, permet la transmission de certaines de ces affections.

- L'effraction du revêtement cutané assure la porte d'entrée habituelle du germe de la lymphogranulomatose bénigne d'inoculation.

- L'inhalation de chlamydia précède souvent l'apparition d'affections respiratoires dues à ces germes.

- la voie digestive n'est pas exclue.

- la contamination transplacentaire est habituelle chez les animaux et SCHACHTER (171) a isolé des chlamydia à partir de produits d'avortements chez la femme.

Dissémination des chlamydia :

La dissémination de ces germes peut être attribuée à des porteurs "sains" ayant contracté une maladie bénigne, mais chez lesquels une infection latente persiste. L'agent peut être indéfiniment relegué dans les

cellules réticulo-endothéliales des viscères et disséminé par les excréta (43).

Les germes qui passent sur de nombreux hôtes sensibles sont exaltés dans leur virulence (188).

L'immunité relative à ces infections est très variable, on admet qu'un sujet anciennement infecté peut conserver dans ses tissus une très petite quantité de chlamydia virulentes ou non, pendant des mois et même des années. A l'occasion de la perturbation de la balance hôte parasite, par un refroidissement, des facteurs hormonaux, des stress... ces chlamydia pourront de nouveau se multiplier et être relâchées dans le milieu environnant (188).

Il semble que l'association de ces différents facteurs soit à l'origine de la propagation de ces maladies.

2. INFECTIONS LATENTES A CHLAMYDIA

Ces infections traduisent une certaine forme de relation hôte-parasite (188).

Les chlamydia sont à l'origine de maladies sévères et même quelquefois fatales chez l'homme et les animaux, mais les infections latentes sont encore plus fréquentes.

Les premières découvertes concernant les infections inapparentes ont été faites chez le perroquet et la souris, ces animaux peuvent rester "porteurs" pendant plusieurs années.

Par la suite, l'existence d'infections inapparentes a été mise en évidence pour de nombreuses races animales.

Chez l'homme, HANNA et coll. en 1968 détectent des infections oculaires latentes (sans signes cliniques) chez des sujets résidant en zone d'endémie trachomateuse (92).

Le mécanisme de ces infections latentes a fait l'objet de nombreux travaux de recherches.

Ces études ont été réalisées sur cultures cellulaires ; en créant une carence du milieu nutritif en facteurs de croissance (vitamines ou acides aminés).

Les chlamydia ne poursuivent pas leur développement et restent au stade non infectieux des premières étapes du cycle : l'addition du facteur de croissance manquant entraîne la réapparition de chlamydia virulentes.

On obtiendrait une infection latente à chlamydia chez l'embryon de poulet en répétant les passages dès qu'apparaissent les premières formes du cycle de développement.

Une troisième méthode a été mise en oeuvre afin de créer artificiellement une infection latente. Des substances inhibitrices du cycle de développement des chlamydia sont utilisées (pénicilline, sulfadiazine, D-cyclosérine) (191, 116). Après action de ces substances, l'addition d'un antagoniste supprime l'effet inhibiteur.

MOULDER et Coll. ont traité des embryons de poulet infectés par de la pénicilline ; l'addition de pénicillinase entraînent la réapparition de formes virulentes et l'embryon meurt.

Les mêmes résultats sont obtenus avec la D-alanine renversant les effets de la D-cyclosérine (137), avec l'acide para-amino-benzoïque antagoniste de la sulfadiazine.

D'après STORZ le traitement des infections à chlamydia chez l'homme peut être suivi de l'apparition d'une infection latente (188).

·VI. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE DES AFFECTIONS A CHLAMYDIA

1. Etude expérimentale de la sensibilité
des Chlamydia à différents antibiotiques

2. Bases du traitement

3. Prophylaxie

1. ETUDES EXPERIMENTALES DE LA SENSIBILITE DES CHLAMYDIA A DIFFERENTS ANTIBIOTIQUES

On ne peut pas parler du traitement des affections à chlamydia sans rappeler la somme de travaux consacrée à l'étude de l'action des antibiotiques in vitro (188).

La nécessité de traiter les prélèvements afin d'éliminer les contaminations bactériennes a permis de préciser à quels antibiotiques les chlamydia sont résistants. A cet effet sont utilisés la streptomycine, la vancomycine et éventuellement la ristamycine et la Mycostatine (182).

Les effets des antibiotiques ont été le plus souvent étudiés sur oeufs embryonnés après inoculation d'une quantité fixe de chlamydia en présence de concentrations différentes de l'antibiotique à étudier ; on note la survie ou les variations de délais dans l'apparition de la mort des embryons. On compare avec des témoins inoculés sans antibiotiques (BIETTI et WERNER, 1967) (20).

Le même principe peut être appliqué à des systèmes cellulaires en comptant le nombre de cellules modifiées (GORDON et QUAN, 1962) (79).

Etude de la sensibilité des chlamydia aux sulfonamides et aux analogues structuraux de l'acide folique :

- Les sulfonamides

GORDON et QUAN (79) ont établi que :

1) les souches qui synthétisent leur acide folique à partir de l'acide paraaminobenzoïque, de la ptéridine et du glutamate sont sensibles (les sulfonamides inhibent l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans l'acide folique).

2) les souches qui utilisent les précurseurs de l'acide folique fournis par la cellule sont résistantes.

Le sous groupe A de GORDON et QUAN est sensible à la sulfadiazine, alors que les souches du sous groupe B sont résistantes (exceptée la souche 6 BC de psittacose). (voir tableau p. 68).

L'action des sulfonamides peut être prévenue par l'acide para-aminobenzoïque et pas par l'acide folique (109).

La sulfadiazine est active sur la multiplication des chlamydia, mais elle n'inactive pas immédiatement ces agents (une suppression totale des effets de la sulfadiazine par de l'acide para-aminobenzoïque a pu être obtenue vingt heures après action de la sulfadiazine par COLON (42).

- Les analogues structuraux de l'acide folique

L'aminoptérine inhibe la multiplication des chlamydia, mais elle est aussi active sur le métabolisme de la cellule-hôte. Cette substance n'intervient qu'au début du cycle de développement, elle est inactive à la vingtième heure suivant l'infection.

Etude de l'action de la Pénicilline et de la D-cyclosérine sur les chlamydia

Les chlamydia seraient sensibles à la pénicilline, mais à des degrés variables (188).

Habituellement la pénicilline inhibe la pousse des bactéries en empêchant la croissance en épaisseur de la paroi cellulaire. La fermeture des chaînes du glycopeptide ne peut s'effectuer par le processus habituel de transpeptidation : la pénicilline bloquant la transpeptidase. Les cellules se multipliant en présence de pénicilline ont donc des parois défectueuses et sont facilement détruites.

TAMURA et MANIRE en 1968 concluent d'après leurs travaux que la pénicilline intervient au niveau de l'organisation du corps initial en corps élémentaires virulents (191).

Cette interprétation est intéressante si l'on admet que le corps initial est comparable aux formes L des cellules ou à des sphéropastes (MOULDER, 1969).

MOULDER en 1963 a montré que la multiplication des chlamydia dans les cellules de sac vitellin est inhibée par la D-cyclosérine (137). L'action de la D-cyclosérine est réversible par action de la D-alanine ou du D-alanyl-alanine à des concentrations définies. Pour qu'il y ait réversibilité le rapport D-cyclosérine/D alanine doit être de 0,3/0,6. La D-cyclosérine agit en inhibitant l'action de deux enzymes (Alanine racémase et la D-alanyl D-alanine synthétase).

Etant donné que le dipeptide de la D-alanine est un constituant de la paroi, il est probable que l'action de la D-cyclosérine se situe au niveau de la membrane entourant les différentes formes de développement.

Le sous groupe A de GORDON et QUAN est sensible à la D-cyclosérine. Le sous-groupe B est dans l'ensemble assez résistant, l'effet réversible de la D-alanine est obtenu beaucoup plus facilement pour les souches classées dans ce groupe. (voir tableau p. 67).

Action des tétracyclines et du chloramphénicol

La chlortétracycline est un des inhibiteurs les plus puissants de la multiplication des chlamydia. Il n'a pas pu être déterminé à quel stade de développement elle n'a plus d'action.

Elle semble avoir une action sur la réorganisation du corps initial en particules infectieuses et plus particulièrement au niveau de la division qui précède leur apparition.

LIN (117) pense que les tétracyclines et le chloramphénicol interviennent en bloquant la synthèse de la protéine "inhibitrice" des synthèses cellulaires qui est produite par les chlamydia.

Action des antimétabolites et de l'Actinomycine D

La multiplication des chlamydia est inhibée par :

- le 5' fluorouracile
- le 5' fluorodéoxyuridine
- le 5' fluorodéoxycytidine

PROPRIETES DES SOUS-GROUPES A et B
de GORDON et QUAN (1965) (suite)
complétées par LIN et MOULDER (1966) (116)

Souches	Sensibilité à la Sulfadiazine	Sensibilité à la Dcyclosérine	Efficacité de l'action antagoniste de la Dalanine sur la Dcyclosérine	
Lymphogranulomatose vénérienne	+	+++	+	SOUS-GROUPE A
Conjonctivite à inclusions	+	+++	+	
Pneumonie de la souris	+	+++	+	
Souche isolée du Hamster	+	+++	+	
Souche de la méningopneumonie	0	+	+++	SOUS-GROUPE B
Pneumonie du chat	0	+	+++	
Conjonctivite du cobaye	0	+	+++	
Ornithose (pigeon)	0	+	+++	
Psittacose (6 BC)	+	+	+++	
Souche isolée de la chèvre	0	+++	+	
Encéphalomyélite bovine	0	++	++	

Ils sont actifs au début du cycle de développement, après la vingtième heure ils ne le sont plus (157).

L'actinomycine D est inhibitrice de l'ARN polymérase elle-même sous la dépendance de l'ADN. TAMURA et Coll. ont mis en évidence qu'il existe les mêmes variations d'efficacité selon le stade de développement que pour les antimétabolites.

Action de l'Interféron

L'interféron induit par le virus de l'hépatite des canards sur fibroblastes de poulet, par le virus de la maladie de Newcastle sur cellules L ou chez la souris, et par le virus polio sur cellules Hela est actif sur la multiplication des chlamydia sur les mêmes cellules.

Le cycle de développement des chlamydia est interrompu aux premiers stades et les inclusions n'apparaissent pas.

HANNA et coll. (1966) ont constaté que l'interféron n'empêche pas l'infection et la multiplication des chlamydia au niveau de la totalité des cellules, mais réduit de 80 à 90 % le nombre d'inclusions formées (93).

Etant donnée la faible sensibilité des chlamydia à l'interféron, l'action de ce dernier doit être étudiée sur des milieux très sensibles (cellules L, cellules Hela), l'étude in ovo n'est pas possible (188).

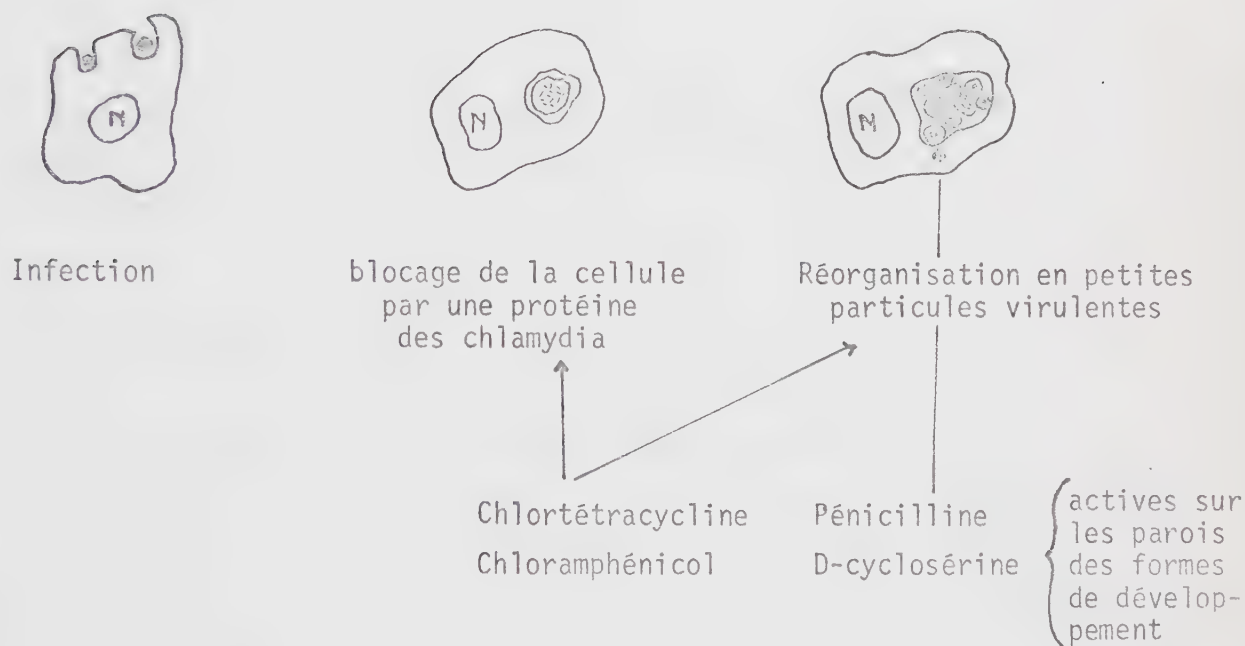
Les agents TRIC induiraient la production d'interféron (91).

Apparition de souches résistantes

Des mutants résistants de nombreuses souches et à différentes substances ont été obtenus par passages en série sur embryon de poulet ou cultures cellulaires. La résistance acquise est transmissible au cours de nombreux passages effectués sans antibiotiques.

L'apparition d'une résistance à la pénicilline et à la sulfadiazine ne semble pas être liée à la dose d'antibiotique utilisée. Par contre l'apparition d'une résistance à la chlortétracycline dépendrait de la dose utilisée.

Vingt premières heures du cycle



Antimétabolites

Actinomycine D

Aminoptérine

Interféron

(inactifs après la vingtième heure du cycle)

REPRESENTATION SUCCINCTE DE L'EPOQUE OU DU NIVEAU D'ACTION
DES PRINCIPALES SUBSTANCES ACTIVES SUR LES CHLAMYDIA

2. BASES DU TRAITEMENT

Il repose essentiellement sur l'emploi des tétracyclines. Comme nous l'avons vu il existe des différences de sensibilité selon les souches. Ex : les agents du trachome (20) sont sensibles aux tétracyclines et à la sulfadiazine, quelques souches sont sensibles à la pénicilline. Ils sont toujours résistants à la streptomycine.

La rifampycine serait active sur ces germes (11).

GIROUD (74) a montré l'importance de l'association antibiotiques à large spectre et cortisone lors des rechutes survenant au cours des affections à néorickettsies.

3. LA PROPHYLAXIE

Repose sur *l'élévation du niveau d'hygiène*.

GIROUD et JADIN (101) ont montré l'importance du mode de vie dans la propagation de ces maladies d'origine animale. Il faut éviter toute promiscuité avec le bétail et les animaux domestiques, faire bouillir le lait avant de le consommer, éviter les baignades dans les eaux souillées par les animaux. La lutte contre les parasites est nécessaire (tiques).

Même si le terrain et l'hérédité jouent un rôle dans l'entretien de l'endémie trachomateuse, il est évident que l'élévation du niveau d'hygiène joue un rôle prépondérant. (204). L'apparition d'adductions d'eau potable fait reculer la maladie de façon spectaculaire (122).

La *stimulation des moyens de défense de l'organisme* constitue une autre façon d'aborder le problème. La vaccination en serait un élément. POLEFF en 1968 insistait encore sur la nécessité d'orienter les chercheurs vers la découverte d'un vaccin efficace et polyvalent contre le trachome.

L'efficacité des vaccins préparés a été mesurée sur l'homme et les primates (16, 205). Différents types de vaccins monovalents et polyvalents ont été employés : il en existe quatre types principaux (188).

1. Suspensions purifiées de chlamydia inactivées au formol
2. Vaccin inactivé au formol et adsorbé sur particules d'hydroxyde d'aluminium.
3. vaccins inactivés émulsionnés avec un adjuvant huileux.
4. Vaccins vivants.

L'antigène utilisé est obtenu sur sac vitellin d'oeuf embryonné et purifié selon une de ces méthodes :

- extraction, à partir de sacs vitellins inactivés au formol, par action de l'éther et centrifugation ;
- centrifugation différentielle à grande et petite vitesse ;
- digestion par la trypsine du matériel vitellin, centrifugation différentielle à grande vitesse ;
- séparation chromatographique sur colonne Sephadex D.E.A.E. ;
- Traitement au fluorocarbène
- centrifugation en gradients de densité de saccharose.

Ces trois derniers procédés semblent être les plus efficaces. COLLIER (39) émet une opinion pessimiste quant aux résultats des vaccinations. Cet auteur pense que les agents TRIC étant vraiment de faible antigénicité, nous ne possédons pas encore de vaccins réellement efficaces. Un certain degré de protection peut être obtenu dans la maladie naturelle et dans le trachome expérimental avec un certain degré d'effets thérapeutiques, mais aucune assurance d'immunité solide n'est prouvée puisque différentes publications démontrent que l'effet bénéfique serait de courte durée.

Il ne faut quand même pas oublier que la réussite de l'action de ces vaccins est liée au pourcentage des individus vaccinés par rapport à la population.

DEUXIEME PARTIE

L'OEIL ET LES CHLAMYDIA

I. AFFECTIONS OCULAIRES A CHLAMYDIA CHEZ L'HOMME

1. Trachome et conjonctivite à inclusions
2. Affections oculaires à autres chlamydia, agents de la lymphogranulomatose vénérienne, de la psittacose, de la maladie des griffes du chat et néorickettsies.
3. Localisations oculaires au cours d'affections à manifestations rhumatismales ; syndromes de Fiessinger-Leroy-Reiter et de Behçet.

II. UVEITES EXPERIMENTALES A CHLAMYDIA CHEZ L'ANIMAL

1. Agents du trachome
2. Agents de la lymphogranulomatose vénérienne
3. Autres agents (psittacose, néorickettsioses)
4. Par agents isolés à partir d'un malade atteint de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'UVEITE D'ORIGINE INFECTIEUSE ET BREF RAPPEL ANATOMIQUE

L'OEIL ET LES CHLAMYDIA

Une très récente étude de Mme MARTENET (Privat-Docent à la clinique Ophtalmologique de Zurich) intitulée "virus et uvéites" réserve une place non négligeable aux affections oculaires à chlamydia (124).

Le rapport présenté à la Société Française d'Ophtalmologie en 1970 étudie d'une part les uvéites dûes aux agents P.L.T. et d'autre part les uvéites liées aux rickettsioses et néorickettsioses (35).

I. AFFECTIONS OCULAIRES A CHLAMYDIA CHEZ L'HOMME

1. Le trachome et la conjonctivite à inclusions

Le trachome se manifeste cliniquement par une kérato-conjonctivite sévère avec formations de graves symblépharons et d'un pannus cornéen menant à la cécité.

La conjonctivite à inclusions se caractérise par une atteinte purement conjonctivale beaucoup plus bénigne, sans séquelles cicatricielles.

On ne connaît pas d'uvéite spontanée par agent TRIC (124).

Certains adoptent l'opinion que trachome et conjonctivite à inclusions représentent deux réponses quantitatives différentes à un même agent. En effet, il est encore impossible avec les moyens actuels de différencier ces deux agents (204).

Le pouvoir pathogène des agents TRIC peut se répartir ainsi :

Syndromes oculaires	{	Trachome
		Kérato-conjonctivite ponctuée
		Conjonctivite folliculaire à inclusions
		Ophtalmie à inclusions du nouveau-né
Syndromes génétaux	{	Cervicites à inclusions
		Urétrites à inclusions

2. Affections oculaires à autres chlamydia

a) Agents de la Lymphogranulomatose vénérienne

C'est une maladie atteignant essentiellement les cellules du système réticulo-endothélial, elle évolue selon quatre stades :

- infection primaire asymptomatique
- lésions anales ou génitales
- envahissement des ganglions lymphatiques
- enfin, fibrose terminale

Les atteintes oculaires sont assez rares. Il s'agit le plus souvent de conjonctivites, de kérato-conjonctivites, parfois de sclérites.

Une uvéite antérieure, exceptionnellement postérieure, peut exister cependant à la période d'envahissement des ganglions lymphatiques.

Plusieurs sortes d'atteintes sont décrites par différents auteurs : kérato-iritis et choroïdite exsudative, iritis récurrente, lésion granulomateuse du limbe avec irido-cyclite torpide.

FRANCESCHETTI (55) souligne la difficulté d'établir un diagnostic différentiel avec la maladie de Behçet en présence d'iritis à rechutes avec hypopion et de lésions aphteuses génitales, et avec le syndrome de Reiter quand coïncident quelques signes articulaires.

b) Les agents de la psittacose et de l'ornithose

Si chez l'homme ces micro-organismes sont responsables d'affections respiratoires, en revanche on ne connaît pas d'uvéite qui leur soit attribuable avec certitude, ainsi que le confirment THYGESON et coll. (199). NATAF et coll. (143) ont observé une réaction de déviation du complément fortement positive dans deux cas d'uvéite d'aspect banal, mais il est difficile d'affirmer sur ce seul résultat de laboratoire l'étiologie de l'affection oculaire.

MALTERRE attribue à ces germes l'apparition de congestions choroïdiennes et de neurorétinites avec évolution vers une image stellaire.

c) Maladie des griffes du chat ou lymphoréticulose bénigne d'inoculation

ALFANO et PEREZ (5) ont observé un cas où un petit ulcère conjonctival est apparu au cours de cette affection. Il était accompagné d'une conjonctivite et d'une adénopathie régionale.

On estime à 7 % les formes conjonctivo-ganglionnaires de cette maladie (115). La lésion d'inoculation est une conjonctivite folliculaire. Il s'y associe une adénite prétragienne ou sous angulo-maxillaire, dont l'évolution n'a rien de particulier. Dans certains cas de plaies cornéennes graves par coup de griffes du chat compliquées d'uvéite et d'atteinte du corps vitré, on peut discuter le rôle de la maladie spécifique des griffes du chat.

d) Néorickettsies

Nous rappellerons ici que l'on intitule "Néorickettsioses" des affections dûes à des germes classés maintenant dans la famille des chlamydia. "Les néorickettsies" sont des germes pathogènes pour les animaux et qui, occasionnellement peuvent infecter l'homme.

Leur pouvoir pathogène pour les tissus oculaires est confondu avec celui des rickettsies.

Les manifestations uvéales liées à ces germes n'ont rien de caractéristique : il peut s'agir d'une uvéite antérieure ou postérieure ou d'une panuvéite. Dans les manifestations postérieures, on peut décrire une hyalite plus ou moins importante, des manifestations chorio-rétiniennes accompagnées le plus souvent par un trouble vitréen (le foyer choroïdien est parfois unique, le plus souvent il s'agit de foyers multiples disséminés le long des vaisseaux superficiels).

Les uvéites sont souvent totales, à prédominance antérieure ou postérieure. Il s'agit parfois de panuvéites, dont la gravité se manifeste par le caractère aigu, par la bilatéralité et l'intensité des phénomènes exsudatifs iriens et chorio-rétiniens.

Les altérations vasculaires rétiniennes :

Quels que soient le type et l'intensité des manifestations uvéales, l'existence de signes vasculaires rétiniens est un élément important du diagnostic étiologique. L'altération veineuse est prédominante se traduisant par des signes de périphlébite ou de phlébite.

L'altération associée des artères, concomitante de l'atteinte veineuse, avec manchons de périartérite et hémorragies, est en faveur de cette étiologie.

Ce serait les manifestations vasculaires les plus évocatrices de l'atteinte néorickettsienne (ROUSSELIE et HAUT) (167).

3. Localisations oculaires au cours d'affections à manifestations rhumatismales

Manifestations oculaires au cours du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter :

Une conjonctivite bilatérale d'emblée est présente dans 90 % des cas, elle ne présente aucun caractère pathognomonique, elle est habituellement bénigne et fugace, les rechutes sont fréquentes.

On observe une kératite ponctuée superficielle bilatérale plus ou moins marquée.

L'atteinte uvéale, au cours de ce syndrome, peut être antérieure ou postérieure, mais l'uvéite antérieure n'est présente que dans 20 % des cas, elle est alors assez aiguë et parfois unilatérale, récidivante et d'assez bon pronostic visuel.

Le diagnostic différentiel devient plus délicat si l'uvéite est hémorragique ou à hypopion.

L'uvéite apparaît le plus souvent au cours des rechutes évolutives.

L'étiologie de ce syndrome semble être d'origine infectieuse. Les rhumatologues ont, les premiers, constaté la présence d'inclusions dans les cellules des prélèvements urétraux ou articulaires, mais GIROUD et JADIN (70) avaient déjà posé, depuis 1959, le problème des sérologies néorickettsiennes positives au cours de ce syndrome.

En 1967, AMOR et Coll. (1,2) en France, parallèlement à SCHACHTER (17) aux Etats-Unis, isolent des chlamydia à partir de prélèvements articulaires.

Actuellement l'étiologie de ce syndrome semble être attribuable aux chlamydia (124) (147).

Manifestations oculaires du syndrome de Behçet :

Ce syndrome a été décrit par ADAMANTIADES et BEHCET (15), ce dernier le définit ainsi "entité morbide d'origine probablement à un virus spécial donnant lieu à une infection généralisée se manifestant par des poussées récidivantes en trois régions principales et occasionnant en particulier des iritis répétées".

Il s'agit donc d'une affection trisymptomatique comprenant :

- une uvéite, en général avec hypopion
- des aphtes buccaux
- des ulcérations génitales

Cette affection est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme, elle apparaît surtout entre 20 et 40 ans. C'est une maladie qui évolue par poussées successives.

Classiquement l'atteinte oculaire du trépied diagnostique se manifeste par une iritis sévère avec hypopion, mais il semble plus juste d'attribuer à ce syndrome une panuvéite récidivante accompagnée ou suivie de graves vascularites et périvascularites rétinienne, il est parfois retrouvé, des lésions de la périphérie rétinienne simulant une dégénérescence pigmentaire et enfin une névrite optique (MARTENET). L'atteinte oculaire est parfois unilatérale au début, elle est plus rarement limitée au pôle postérieur.

L'étiologie de ce syndrome est toujours discutée, l'existence d'une infection de type "viral" a été démontrée par SEZER (180) en 1953 qui isola un "virus" à partir de la chambre postérieure de l'oeil. MORTADA (136) en 1964 et MITROVIC (132) en 1968 ont étudié la morphologie des altérations cellulaires provoquées par ce virus dans les prélèvements

synoviaux, génitaux et oculaires. Pour l'un les altérations seraient intra-nucléaires, pour l'autre intra-cytoplasmiques.

D'autres études réalisées par le biais des rhumatologues, (9) sont très en faveur de l'étiologie infectieuse (plus particulièrement à chlamydia) de ce syndrome, ce qui n'exclue pas pour autant la coexistence de phénomènes allergiques.

Mme MARTENET voit dans cette affection une maladie auto-immune (123).

II. UVEITES EXPERIMENTALES A CHLAMYDIA CHEZ L'ANIMAL

1. Agents du trachome

En 1954, CAVARA (37) avait étudié les effets de l'inoculation expérimentale de matériel trachomateux dans le vitré et avait constaté l'apparition dans la choroïde, de formations ressemblant aux follicules conjonctivaux et contenant des inclusions.

Les conclusions expérimentales des inoculations intra-vitréennes sont divergentes, car des follicules choroïdiens apparaissent après inoculation de matériel trachomateux et non trachomateux.

En 1969, OH et TARIZZO (148) étudient les effets produits par inoculation de la souche T'ANG du trachome dans la chambre antérieure de l'oeil de lapin. Ils décrivent une uvéite avec opacités cornéennes accompagnée de néo-vaisseaux et de lésions microscopiques de l'endothélium. L'agent causal est retrouvé dans la chambre antérieure entre le quatrième et le neuvième jour, ce qui prouve sa multiplication dans les tissus oculaires.

En 1970, OH, OSTLER, et SCHACHTER (149) mettent en évidence l'effet protecteur d'un polypeptide synthétique le poly I.C. sur l'apparition de ces lésions.

2. Agents de la lymphogranulomatose vénérienne

Depuis longtemps des inoculations intracamérulaires d'agents de la lymphogranulomatose vénérienne ont révélé son rôle pathogène pour l'uvéa.

CAVARA (37) cite quatre auteurs ayant déjà observé ces phénomènes avant 1931. SATANI et SANO (169) réalisent des expériences sur le lapin et le cobaye : des inclusions intracytoplasmiques sont retrouvées dans les cellules endothéliales de la cornée et il est possible de retrouver l'agent causal dans les tissus oculaires.

Les études de MACNIE (119) sont plus détaillées : treize des dix-neufs cobayes inoculés présentent en vingt-quatre à quarante-huit heures une irido-cyclite avec chémosis et infiltrats cornéens. La réaction inflammatoire atteint son maximum vers le huitième ou le dixième jour. L'isolement de l'agent, à partir de l'humeur aqueuse, est encore possible sept jours après l'inoculation ; et des inclusions intracytoplasmiques sont mises en évidence dans les cellules de l'iris et de l'endothélium cornéen.

L'oeil du lapin serait moins sensible à l'infection que celui du cobaye. Chez la souris, par contre, une extension du processus infectieux vers l'encéphale est possible.

Ces expériences prouvent la multiplication intra-oculaire de l'agent de la lymphogranulomatose vénérienne.

Le rôle de l'apparition de l'hypersensibilité retardée, reconnue au cours de la maladie, n'a pas été étudié expérimentalement comme facteur déterminant des complications oculaires et des uvéites en particulier (46).

3. Autres agents

Psittacose et Ornithose

Les complications oculaires de ces maladies sont exceptionnelles.

EVANS et MOORE (1950) ont décrit l'apparition d'une inflammation irienne avec opacités cornéennes après inoculation expérimentale d'agent de l'ornithose dans la chambre antérieure (49).

Néorickettsioses

Les lésions oculo-encéphalitiques induites par les souches néorickettsiennes ont été étudiées par GIROUD et MARINESCO (73) en 1958.

Ils inoculent différentes souches (en particulier la souche Q 18) dans la chambre antérieure de l'oeil de lapin et analysent les lésions ainsi produites. Ils établissent l'existence d'une étroite analogie entre les lésions observées chez le lapin et celles observées chez l'homme : uvéïte, kérato-conjonctivite et neuropapillite.

4. Agents isolés au cours du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter

OSTLER, SCHACHTER et DAWSON (1970) ont réalisé expérimentalement des infections oculaires en inoculant des chlamydia dans la chambre antérieure de l'oeil de lapin. Ces chlamydia provenaient d'une membrane synoviale de malade atteint d'un syndrome de Reiter (152).

Ces auteurs constatent l'apparition d'une conjonctivite papillaire d'un oedème cornéen avec opacité et néovascularisation et d'une iritis.

L'inoculation du cul de sac conjonctival n'a pas entraîné l'apparition de signes oculaires.

Ces agents ont été retrouvés vingt trois jours après dans la conjonctive et soixante huit jours après dans la chambre antérieure. L'infection s'est propagée au foie, aux poumons, à la rate et aux articulations.

L'un des six lapins inoculés par voie conjonctivale a contracté une arthrite de même que deux des huit lapins inoculés abondamment par voie intracamerulaire.

STORZ (188) pense que le syndrome de Reiter est l'équivalent en pathologie humaine, des polyarthrites à chlamydia observées couramment chez les animaux.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'UVEITE D'ORIGINE INFECTIEUSE et BREF RAPPEL ANATOMIQUE.

1. Physiopathologie :

Les travaux effectués mettent en évidence le manque de spécificité des lésions observées pour une étiologie donnée. (35)

Hormis le cas de certaines entités bien connues (toxoplasmose et pelvispondylite rhumatismale, par exemple), actuellement, on ne se

hasarde plus guère à décrire la spécificité clinique de telle ou telle étiologie. On considérerait plutôt que dans un grand nombre de cas, ces agents pathogènes différents suscitent un même mécanisme ayant comme résultat une symptomatologie sans caractères particuliers (24).

Un très important travail rapporté à la Société Française d'Ophtalmologie en 1970 permet de préciser le mécanisme pathogénique qui intervient dans les uvéites d'origine bactérienne (35).

Ce mécanisme procéderait en trois étapes :

- la sensibilisation de l'oeil : elle peut être concomitante de la première poussée d'uvéite clinique ou peut être réalisée de façon inapparente. L'antigène peut pénétrer dans l'oeil par voie endogène au cours d'une bactériémie, éventuellement à la faveur d'une agression non spécifique de l'oeil ou par voie exogène.

- l'information antigénique : elle peut être conservée dans l'uvée sensibilisée pendant de longues périodes, soit par des cellules lymphoïdes à mémoire immunologique disséminées dans l'uvée, soit de façon sans doute moins durable, par la persistance de l'anticorps fixé sur les tissus.

- le déclenchement de l'uvéite résulterait d'un nouveau contact avec l'antigène pénétrant dans l'oeil en général à partir du torrent circulatoire. L'agent déclenchant l'uvéite peut être le germe lui-même ou seulement des fractions bactériennes solubles. Il peut être apporté à l'occasion d'une nouvelle infection ou émis par un foyer infectieux à distance.

Dans certains cas, il semblerait que l'antigène lui-même peut être retenu dans l'uvée sous une forme quiescente pendant les intervalles entre les poussées.

L'étude des uvéites expérimentales montrent que tous les types de réactions inflammatoires d'origine immunologique peuvent être réalisés dans l'oeil : formation locale d'anticorps par des plasmocytes infiltrant l'uvée, réactions d'hypersensibilité immédiate (anaphylactique ou d'Arthus) résultant de l'interaction antigène-anticorps locale, réactions d'hypersensibilité retardée mettant en jeu des cellules sensibilisées.

Il est difficile cliniquement, devant une inflammation uvéale, de faire la part de ces différents mécanismes. Ils se traduisent par des symptômes analogues et d'autre part, sont probablement plus ou moins intriqués dans l'uvéite humaine (35).

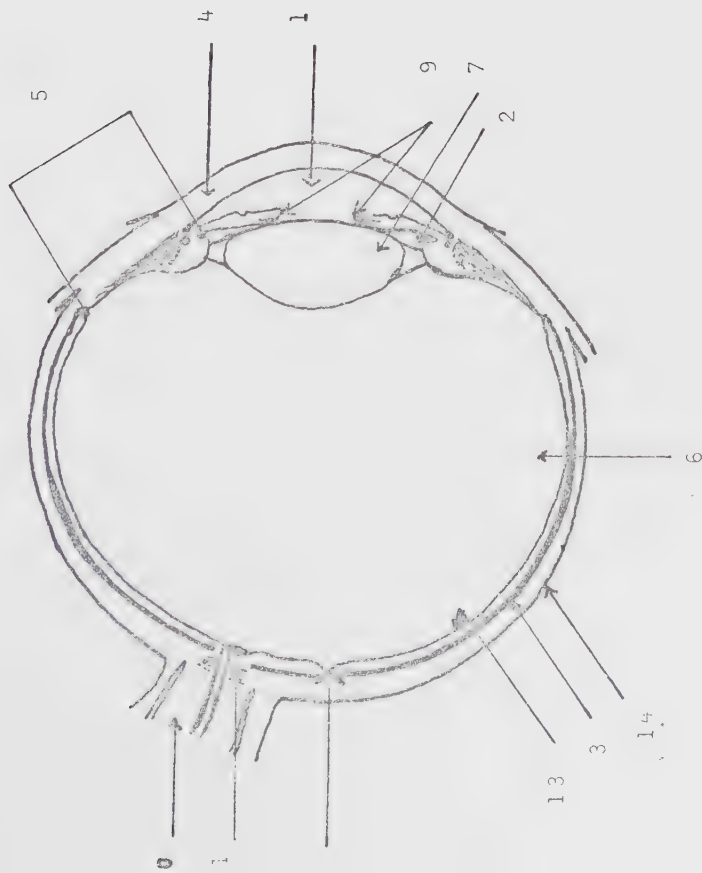
2. Bref rappel anatomique

Le tractus uvéal groupe : la choroïde qui se prolonge en avant par le corps ciliaire et enfin l'iris (Schéma).

Du point de vue microscopique, l'uvée, tissu où prédominent le collagène et le pigment, est largement irriguée. Ses vaisseaux sont équipés d'une ou plusieurs membranes basales. Leur endothélium dans la chorio-capillaire, est fenêtré ; des cellules endothéliales indifférenciées seraient capables de former rapidement des éléments réticulo-endothéliaux envahissant les espaces conjonctifs.

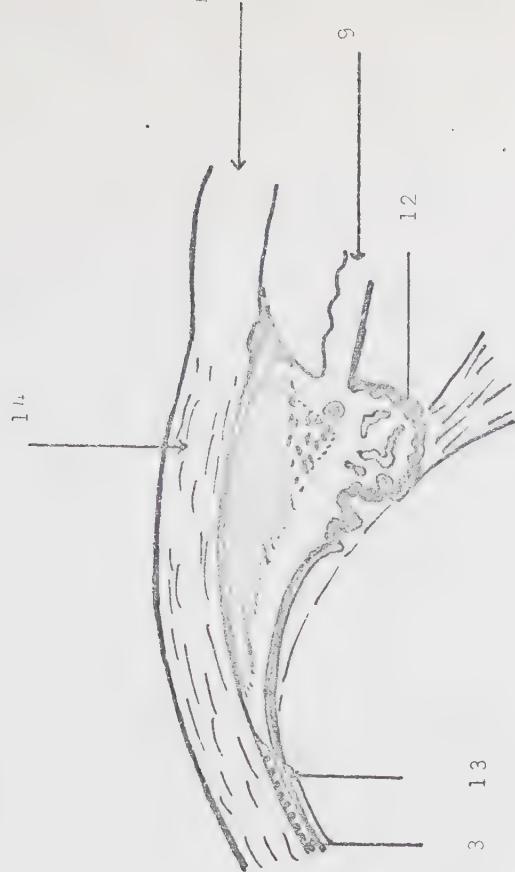
L'uvée est riche en mastocytes, sources d'histamine et d'autres médiateurs de l'inflammation. L'uvée "normale" contient souvent quelques lymphocytes et plasmocytes disséminés.

UVÉE
 { IRIS
 CORPS CILIAIRES
 CHOROÏDE



1 CHAMBRE ANTERIEURE
 2 CHAMBRE POSTERIEURE
 3 CHOROÏDE
 4 CORNEE

SCHEMA DU CORPS CILIAIRE



9 IRIS
 10 NERF OPTIQUE
 11 PAPILLE OPTIQUE
 12 PROCES CILIAIRES
 13 RETINE
 14 SCLERE

5 CORPS CILIAIRE
 6 CORPS VITRE
 7 CRISTALLIN
 8 FOVEA

TROISIEME PARTIE

MISE EN EVIDENCE D'UNE CHLAMYDIA :

Néorickettsia Q 18 ou souche de l'avortement des ovins
DANS L'HUMEUR AQUEUSE AU COURS D'UNE UVEITE RECIDIVANTE

- 1) Introduction
- 2) Observation
- 3) Diagnostic au laboratoire
- 4) Remarques
- 5) Conclusion

MISE EN EVIDENCE D'UNE CHLAMYDIA :
Néorickettsia Q 18 ou souche de l'avortement des ovins
DANS L'HUMEUR AQUEUSE AU COURS D'UNE UVEITE RECIDIVANTE

1. INTRODUCTION

C'est surtout à partir de 1954 et grâce aux travaux conjugués d'ophtalmologistes et de microbiologistes que le cadre nosologique des rickettsies et des néorickettsies a été précisé.

En ce qui concerne les atteintes rickettsiennes, nous citerons tout d'abord les observations princeps de Mme SCHIFF-WERTHEIMER, GIROUD, SCHNEIDER et GRELIER (176) : ces auteurs décrivirent en effet des lésions oculaires à type d'uvéopapillites, uvéites et arachnoïdites opto-chiasmatiques dont ils établirent l'étiologie par la mise en évidence d'anticorps (technique de micro-agglutination de Giroud). Des observations semblables ont été rapportées par la suite par BONHOURE en 1956 (28).

Parallèlement d'autres chercheurs décrivent des syndromes dus aux néorickettsies.

GIROUD, CATHALA, CLAVEL, NODOT et JANET (65) rapportent en 1954 quelques observations de syndromes encéphalitiques de l'enfant, au cours desquels, dans un cas, des lésions de chorio-rétinite ont été retrouvées au fond d'oeil.

Par ailleurs, en 1956, Mme BORIES (30) relate un cas de chorio-rétinite et irido-cyclite dans lequel la souche X 14 des néorickettsies est impliquée. Au cours d'une vaste enquête sérologique, GIROUD, LE GAC et Mme DUMAS (71) notent la positivité de 192 sérums (sur 540) vis à vis d'antigènes rickettsiens et néorickettsiens. En ce qui concerne la souche Q 18, des positivités nettes vis à vis de cet antigène sont retrouvées dans trois cas d'uvéïtes.

L'étiologie néorickettsienne est basée jusqu'alors uniquement sur la pratique systématique de la micro-agglutination de Giroud (68).

A ces premières constatations font suite de nombreuses observations ; mais certaines ont été contestées car l'étiologie n'avait été affirmée que par une seule réaction sérologique. D'une part THOMAS, CORDIER, ALGAN (197), d'autre part Mme FONTAINE, SARAUX, GANEM (54) admettent sans restriction la possibilité d'une étiologie rickettsienne dans les atteintes uvéales tout en insistant sur la nécessité d'étayer cette étiologie par un bilan rigoureux.

GUYARD et PERDRIEL (86) recommandent aussi d'éviter des conclusions trop hâtives. Ces derniers auteurs ainsi que MORAX, SARAUX, MODAY, COSCAS (135) mettent l'accent sur l'intérêt possible de la recherche des anticorps dans l'humeur aqueuse. En fait, à ce jour, il semble que cette recherche ait donné peu de résultats positifs.

En 1968, BONAMOUR et Mme BONNET (25) (26) rappellent que dans ce domaine, en principe, la preuve formelle de l'étiologie devrait être donnée par l'isolement du germe à partir du prélèvement oculaire et par conséquent, celui-ci, bien que de pratique délicate, devrait être effectué le plus souvent possible.

Mme MARTENET (1971) précise que le recueil d'humeur aqueuse, véritable biopsie oculaire, est aujourd'hui, grâce à son innocuité, d'usage courant. Il permet l'examen microscopique ou ultra-microscopique des cellules ou des agents infectieux, la recherche d'anticorps locaux et éventuellement l'isolement de l'agent infectieux (124).

Cet auteur vient de réaliser une vaste étude portant sur 170 malades atteints d'uvéite dont l'origine infectieuse est soupçonnée (virus, chlamydia, rickettsies).

La recherche d'anticorps sériques est effectuée par la réaction de fixation du complément, les positivités sont alors confirmées ou niées par la recherche comparée d'anticorps endoculaires.

Pour les uvéites où la recherche d'anticorps anti-chlamydia dans le sérum a été positive, la recherche d'anticorps endoculaires n'a pas permis d'affirmer leur étiologie avec certitude.

A notre connaissance l'isolement de "Néorickettsie" au cours d'uvéïte n'a pas été encore réalisé.

Cependant, dès 1953, SEZER (180) a pu relater l'isolement d'un germe de ce type à partir de la chambre postérieure de l'oeil chez un malade atteint de syndrome de Behçet.

Dans le cadre précis de notre observation, il a été isolé néorickettsia Q 18.

2. OBSERVATION

L'observation que nous rapportons concerne M. AL... âgé de 36 ans, manoeuvre, d'origine nord-africaine, qui se présente à la consultation du service le 9.02.1971 pour oeil rouge, douleurs oculaires violentes et photophobie.

Ces douleurs sont apparues depuis huit jours et ne sont pas soulagées par un traitement local symptomatique. Une légère baisse d'état général a accompagné ces symptômes.

L'examen objective une acuité visuelle inférieure à 1/50 au niveau de l'oeil malade (oeil droit), mais ce dernier conserve de bonnes projections lumineuses.

L'acuité visuelle de l'oeil sain est de 1/10 sans correction.

L'examen du segment antérieur est pratiqué : il montre des signes d'uvéïte antérieure : présence d'un cercle périkératique et de phénomènes plastiques importants, à savoir : un phénomène de Tyndall, de nombreux précipités sur la descemet, des exsudats fibrineux dans la chambre antérieure et des suffusions hémorragiques de l'iris. Il existe déjà des synéchies postérieures de l'iris, le cristallin est parfaitement transparent.

L'examen de l'oeil sain ne témoigne d'aucun signe inflammatoire, tant au niveau du segment antérieur que postérieur.

Il n'est pas possible d'examiner le fond d'oeil droit étant donné l'intensité des signes inflammatoires du segment antérieur et la présence d'un trouble vitréen.

L'examen général ne révèle aucune anomalie : en particulier aucune lésion génito-urinaire, aucun foyer infectieux dentaire, ni otorhino-laryngologique ne sont retrouvés malgré le bilan radiologique et clinique ; la cuti est positive à ++. Des radiographies du bassin au niveau de la région lombosacrée n'objectivent pas de déplacement discal, bien que le malade se plaigne de douleurs lombaires. Il n'y a pas de manifestations arthrosiques ; des tomographies des articulations sacro-iliaques précisent un léger flou de la berge iliaque droite.

On ne note pas d'altération structurale de l'interligne pouvant évoquer une pelvispondylite rhumatismale.

Les examens de laboratoires s'avèrent négatifs. On ne peut retenir qu'une discrète protéinurie et une vitesse de sédimentation à 24. Tous les examens sérologiques sont négatifs (Réaction de Bordet-Wasserman, test de Nelson, séro-diagnostic de Wright et de Widal, sérodiagnostic des leptospiroses, test de Sabin). La Formule sanguine n'est pas modifiée, le taux des anticorps rhumatismaux est normal).

Les sérologies virales et rickettsiennes sont aussi négatives.

Evolution (tableau n° 1)

Dix jours après le traitement, les signes inflammatoires au niveau de la chambre antérieure se sont amendés, la pupille se dilate cependant toujours mal.

Un trouble du vitré laisse difficilement percevoir le segment postérieur. L'oeil reste calme.

Trois semaines après, tous les signes inflammatoires au niveau du segment postérieur ont disparu, il persiste seule une synéchie sur le méridien de six heures.

Le malade se plaint de dorsalgies : de nouvelles radiographies centrées sur la troisième et la quatrième vertèbre dorsale sont alors pratiquées ; elles ne montrent pas d'altérations structurales osseuses.

TABLEAU N° 1

9.02.71	<u>Début de la maladie</u> Oeil rouge Douleurs oculaires Photophobie	<u>Traitement</u> local { célestène atropine solnicol général tandénil Keflin
18.02.71	<u>1ère Sérologie</u> <u>Microagglutination de Giroud</u> négative	<u>Fixation du Complément</u> (groupe PLT) négative
5.03.71 jusqu'au 11.3.71	<u>Modification du traitement</u> entraînant la guérison Pénétracyne Cortancyl	
11.03.71	<u>Sortie du Malade</u> Traitement ambulatoire : Extencilline Médrol	
13.04.71	<u>Récidive de la maladie</u> Traitement local { atropine cortiphénicol célestène Traitement général gentalline	
28.04.71	Cultures in ovo positives : <u>Néorickettsie Q 18</u>	
30.06.71	<u>2e Sérologie</u> <u>Microagglutination de Giroud</u> négative	<u>Fixation du complément</u> (Groupe PLT) négative

Le malade sort le 11.03.71 avec un traitement comprenant des corticoïdes (4 comprimés de Médrol par jour) et une couverture antibiotique (extencilline pendant un mois).

Le malade est revu en consultation : la vision de l'oeil droit est améliorée, et l'examen à la lampe à fente ne montre aucun signe de récurrence inflammatoire au niveau de la chambre antérieure. Le fond d'oeil est strictement normal et l'on ne perçoit pas de foyer postérieur.

Un mois après être sorti de l'hôpital et malgré la bonne conduite du traitement, le malade est à nouveau hospitalisé : l'uvéite antérieure récidive avec des signes fonctionnels importants.

L'examen à la lampe à fente permet de reconnaître un exsudat lentiforme au niveau de la chambre antérieure.

Un nouveau bilan est alors pratiqué : la vitesse de sédimentation est augmentée à 39, il existe une discrète polynucléose, mais on note pas de lymphomonocytose.

Une ponction de chambre antérieure est alors pratiquée et l'humeur aqueuse est mise en culture dans l'oeuf embryonné.

Un nouveau traitement entraîne la guérison en un mois et en juillet 1971 l'acuité visuelle de l'oeil droit est de 5/10.

Il persiste un fin Tyndall et l'examen du fond d'oeil droit objective un petit nodule juxta-papillaire dans les couches antérieures de la rétine, près des gros vaisseaux, au niveau d'un croisement artério-veineux.

Enfin de nouvelles recherches d'anticorps viraux et rickettsiens sont effectuées et demeurent négatives.

3. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

1° Isolement de l'agent bedsonien

Il a été effectué à partir du liquide de chambre antérieure de l'oeil prélevé stérilement le 28.04.71 et transporté à + 4°C immédiatement au laboratoire.

A. Examen direct

Les frottis ont été examinés après coloration au May-Grunwald Giemsa lent, et d'autre part, à l'état frais au microscope à fond noir. Nous avons noté l'absence de tout germe figuré.

B. Culture in ovo

1) Matériel et méthodes

- Le choix des oeufs avant inoculation :

Nous utilisons de préférence des oeufs de poules "Leghorn" blanches provenant d'élevages sains et contrôlés (la nourriture des poules ne devant pas contenir d'antibiotiques). Ces oeufs doivent être propres à la ponte, car il ne faudra pas les laver.

Ils doivent être pondus depuis moins de cinq jours et conservés entre + 10°C et + 15°C.

- L'incubation se fait en couveuse, à 38°5 C en atmosphère à 70 % d'humidité, les oeufs sont placés poche à air en haut.

- le mirage avant l'inoculation se fait à l'aide d'un appareil très simple, imaginé au laboratoire de P. LEPINE par REINIE, avec une ampoule de 60 à 100 watts.

Nous éliminons les oeufs non fécondés qui sont clairs au mirage. Nous nous assurons que l'embryon s'est bien développé et présente des mouvements spontanés plus ou moins fréquents, ainsi que des vaisseaux sanguins bien nets.

Nous repérons la poche à air et la position de l'oeil de l'embryon (ceci suffit pour l'inoculation intravitelline).

Nous procédons à l'inoculation par voie intravitelline en s'assurant que les meilleures conditions de stérilité sont réalisées. Nous manipulons dans des cages stériles. 0,2 ml de prélèvement sont inoculés par oeuf et pour chaque prélèvement nous inoculons trois oeufs embryonnés de six à huit jours.

Le matériel utilisé :

- poinçon stérile
- aiguille de 7/10, de 3 cm de long
à biseau court
- seringue au 1/100
- alcool iodé au 1/10
- paraffine stérile

La manipulation :

Les oeufs mirés sont placés sur un portoir de telle façon que le repère embryonnaire se présente de façon identique pour chaque oeuf.

Après désinfection de la coquille à l'alcool iodé, on perce un trou au centre du pôle de la chambre à air (traverser la coquille et la membrane coquillaire sans blesser la membrane chorio-allantoïdienne).

L'injection de l'inoculat est réalisée en introduisant entièrement l'aiguille, côté opposé à l'embryon selon une ligne faisant un angle de 30° avec l'axe de l'oeuf (voir schéma).

La fermeture se fait à la paraffine stérile.

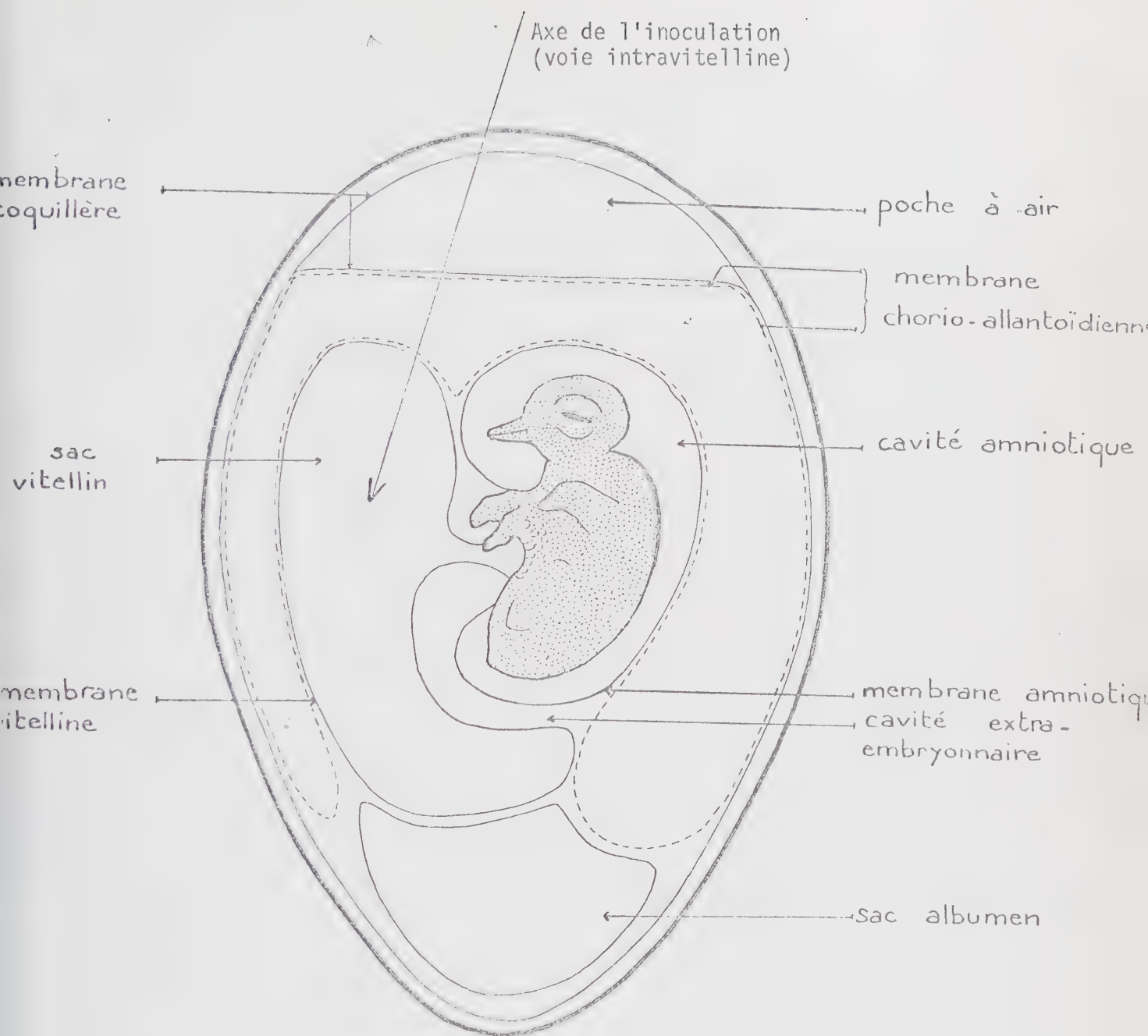
Les oeufs sont inoculés en position verticale à 35°5 C.

2) Mise en culture (tableau n° 2)

Elle a été mise en oeuvre dès réception du produit pathologique ; en effet, nous disposons d'oeufs Leghorn embryonnés de six jours.

L'inoculation a été effectuée par la voie intra-vitelline sans aucune addition d'antibiotiques ; le liquide de chambre antérieure de l'oeil a été dilué au 1/2 en solution de Phosphate Buffered Saline (Dulbecco et Vogt 1954).

Les oeufs sont mirés chaque jour. Lors des premiers passages aveugles, ceux qui sont morts au cours des trois premiers jours suivant l'inoculation, ont été jetés (la mort précoce avant le 3e jour est considérée comme consécutive, soit au traumatisme dû à l'inoculation, soit à une contamination bactérienne).



OEUF EMBRYONNE DE SIX A HUIT JOURS

TABLEAU N° 2

Passage	Nature du prélevement	Nombre d'oeufs inoculés	Lecture 7 jours après l'inoculation	Prélèvement sur l'oeuf inoculé	Frottis coloré au Stamp	Bactériologie
P ₁ du 28.4.71	Po du 28.4.71	1	oeuf vivant sacrifié	SV 1	-	-
P ₂ du 17.5.71	P ₁ SV 1 (broyat)	3	- vivant - vivant - vivant	SV 1 SV 2 SV 3	- - -	- - -
P ₃ du 25.5.71	P ₂ SV 1	3	- mort à 1 jour - mort à 3 jours - vivant à 7 jours	jeté jeté prélevé SV 3	-	-
P ₄ du 1.6.71	P ₃ SV 3	3	- mort à 2 jours - vivant à 7 jours - vivant à 7 jours	jeté SV 2 SV 3	douteux -	-
P ₅ du 14.6.71	P ₄ SV 2	3	- mort à 1 jour - mort à 4 jours - vivant à 7 jours	jeté SV 2 SV 3	± quelques corps élémentaires rouges	- -
P ₆ du 21.6.71	P ₅ SV 2	3	- mort à 4 jours - mort à 4 jours - mort à 3 jours	SV 1 SV 2 SV 3	++ corps élémentaires rouges extracytoplasmiques. idem jeté	- - -
P ₇ du 29.6.71	P ₆ SV 2	3	- mort à 3 jours - mort à 5 jours - mort à 4 jours	jeté SV 2 SV 3	prélevé (+++) prélevé (+++)	- -
P ₈ du 6.7.71	P ₇ SV 3	3	- mort à 4 jours - mort à 3 jours - mort à 3 jours	SV 1 SV 2 SV 3	(++++) (++++) (+++)	- - -

Po = produit pathologique

P₁, P₂, ..., P₈ = numération des passages successifs

SV = sacs vitellins correspondants

Les membranes vitellines sont recueillies soit sur les oeufs morts entre le 3e et le 7e jour, soit sur les oeufs sacrifiés au 7e jour. On procède aux contrôles bactériologiques habituels (en vérifiant que rien ne pousse en bouillon ordinaire).

Par ailleurs, des frottis sont effectués par impression de la face interne des sacs vitellins et colorés au Stamp.

La richesse du frottis en corps élémentaires est notée en croix (de une à quatre croix).

Nous choisissons, pour effectuer les passages, les sacs vitellins correspondant aux frottis les plus riches.

Contrairement à certains auteurs, *nous ne lavons pas* les membranes ; cependant à l'aide de deux pinces nous éliminons le maximum du jaune de l'oeuf.

Chaque sac vitellin broyé manuellement (à l'aide d'un petit broyeur de verre Pyrex) est repris dans 3 ml de solution de Phosphate Buffered saline *sans antibiotiques*.

Cette suspension est inoculée dans trois oeufs embryonnés de six jours, à raison de 0,2 ml par oeuf. Les oeufs inoculés sont placés à l'étuve à 35°C.

Nous avons effectué huit passages ; le détail des opérations et des résultats est mentionné dans le tableau n° 2.

Les frottis de sac vitellins colorés au Stamp montrent à partir du 6e passage, de nombreux corps élémentaires rouges sur fond bleu, arrondis, de très petite taille, et pour la plupart extracytoplasmiques.

C. Identification de l'agent isolé :

a) *Identification indirecte* : par l'étude du pouvoir antigénique. (tableau n° 3).

- les broyats utilisés pour cette identification (P6 SV2 du 4.6.71 et P7 SV2 du 5.7.71) ont été mélangés et inoculés à un lapin âgé de six mois pesant 2,500 Kg.

- Au préalable, nous avons contrôlé chez le lapin l'absence d'anticorps par la micro-agglutination de Giroud et par la fixation du Complément (antigène P.L.T.) (1er prélèvement le 1.7.71).

TABLEAU N° 3 - SEROLOGIE DE L'ANIMAL INOCULE

Dates	Inoculation des sacs vitellins au lapin	Avant l'inoculation			Après l'inoculation						
		FC' groupe PLT	micro- agglutination	FC' groupe PLT	Microagglutination de Giroud				Trachome B 28		
					Néoricket- tsie Q18	prowazeki	mooseri	conori	burneti		
1.7.71		-	-								
5.7.71	intrapéritonéale 2,5 ml de suspension										
19.7.71				-	-	-	-	-	-	+ 1/80	
23.7.71	intradermique 1,5 ml de suspension										
3.8.71				+ 1/64	+ 1/160	-	-	-	-	+ 1/20	
12.8.71				+ 1/32	-	-	-	-	-	-	
31.8.71				+ 1/32	-	-	-	-	-	-	

- La première inoculation a été effectuée le 5.7.71 par voie intra-péritonéale (2,5 ml de broyat en Phosphate Buffered saline).
- la seconde inoculation a été pratiquée par voie intradermique le 23.7.71.

Résultats

Les anticorps ne sont apparus qu'après inoculation intradermique :

- d'une part, anticorps fixant le complément pour le groupe PLT ;
 - d'autre part, réaction de microagglutination positive avec l'antigène Q 18 et avec l'antigène trachomateux B28 (ce qui s'explique aisément par l'existence de communautés antigéniques) (87).
- Nos résultats sont consignés dans le tableau n° 3, page 96 .

b) *Identification par immunofluorescence :*

Enfin, les frottis de sacs vitellins ont été vérifiés par immunofluorescence au service des rickettsioses de l'Institut Pasteur de Paris : il s'agissait bien de la néorickettsie Q 18.*

2° Sérologie du malade

Elle a été effectuée par les réactions de Fixation du complément (groupe P.L.T.) et de microagglutination de Giroud.

Les résultats sont notés dans le tableau n° 1, page 89. Cette sérologie pratiquée une dizaine de jours et cinq mois après le début de la maladie a été les deux fois négative.

(*) *Nous remercions vivement Monsieur le Docteur M. CAPPONI, Chef du Service des Rickettsioses, qui a bien voulu effectuer ces contrôles.*

4. REMARQUES

En ce qui concerne notre étude, nous insisterons sur les points suivants :

1° Du point de vue épidémiologique

Le sujet venant d'Afrique du Nord, zone d'endémicité trachomatéuse, on pouvait penser en première hypothèse que le germe isolé était l'agent du trachome ; en fait, le malade ne présentait aucun signe clinique de cette affection.

D'autre part, il n'a pas été possible de retrouver par l'interrogatoire du sujet le mode de contamination (17).

2° En ce qui concerne le diagnostic biologique

Il est idéalement fondé sur l'isolement du germe en cause et sur la mise en évidence d'anticorps dans le sérum.

Le plus souvent, la simple recherche d'anticorps a suffi aux ophtalmologistes. En revanche, dans les affections à manifestations rhumatismales (syndromes de Fiessinger-Leroy-Reiter et Behçet), il est habituellement pratiqué une étude des liquides ponctionnés (comportant une recherche du germe par examen direct, puis mise en culture) (1, 2, 34, 97, 171). Les produits pathologiques dans ce domaine ont le privilège d'être plus accessibles et souvent plus abondants.

a) Isolement

Pour notre part, la nette positivité des cultures in ovo n'est apparue qu'au cours du 6e passage ; d'où l'importance de persévérer malgré les premiers essais négatifs.

HARPER et coll. en 1967 (95) signalent que la fréquence de "faux isollements" (contamination de culture en cours) augmente avec le nombre de passages. L'éventualité d'une souillure dans notre cas a pu être écartée : les locaux sont spécialement réservés aux isolement de virus et pendant cette période aucune autre néorickettsie n'a été isolée.

Par ailleurs, ce malade ayant subi un traitement antibiotique quinze jours avant la ponction, il est fort probable que le prélèvement ait contenu peu de germes et peut-être des germes partiellement endommagés. Ceci pourrait expliquer la nécessité de nombreux passages pour les mettre en évidence.

b) Identification du germe isolé

Il s'agit d'une identification indirecte consistant en la mise en évidence d'anticorps spécifiques apparaissant chez le lapin inoculé avec le germe isolé.

A cette occasion, nous avons pu noter la bonne réactivité de cet animal et la supériorité de la voie intradermique par rapport à la voie intrapéritonéale.

c) La sérologie du malade

Le premier prélèvement se situe une dizaine de jours après le début de la maladie clinique ; il a donc été relativement précoce. Il est possible d'avancer deux hypothèses justifiant sa négativité.

1. L'oeil présente des particularités anatomiques et physiologiques qui rendent moins prévisibles les réactions immunitaires à son niveau du fait essentiellement de l'absence de tissu lymphoïde local (35, 202). La présence d'antigène provoque une migration de lymphocytes et de mononucléaires et la sécrétion d'anticorps n'est effective localement qu'après un temps de latence de 7 à 10 jours. Ceux-ci diffuseront dans la circulation générale par la suite.

Notre prélèvement est probablement situé à une période où les anticorps ne sont encore présents que dans l'oeil.

2. Le traitement (local et général) a pu freiner considérablement la production d'anticorps.

La seconde recherche d'anticorps se situe cinq mois après le début de la maladie (soit deux mois et demi après la récurrence).

On peut penser que les germes survivants après le premier traitement ont persisté sous la forme de germes résistants. Ces derniers possédant éventuellement un faible pouvoir antigénique, la formation d'anticorps après récidence a peut-être été insuffisante. A plus forte raison l'application du traitement (Gentalline- corticoïdes) dès la réapparition des signes fonctionnels a pu inhiber l'apparition des anticorps.

3° Du point de vue clinique

Il s'agit d'une panuvéite, uvéite antérieure associée à un foyer de chorio-rétinite postérieure.

En faveur de notre étiologie, nous insisterons sur :

- la présence d'une lésion juxta-vasculaire de la rétine retenue par BIERENT (19) comme caractéristique de ces atteintes.
- l'association uvéite-signes vasculaires (167)
- le caractère récidivant
- l'échec d'un premier traitement et la guérison rapide après tétracycline et corticoïdes (101).

Cependant nous regrettons que l'enquête épidémiologique n'ait pas permis de retrouver le mode de contamination et qu'aucun symptôme d'accompagnement signant une atteinte néorickettsienne n'ait pu être retrouvé. L'examen général était normal, seule une légère fatigue accompagnant les premiers troubles oculaires a pu être retenue.

Le malade ayant présenté un épisode de lumbago-dorsalgies concomitant à l'atteinte uvéale, nous avons pensé à la possibilité d'un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter.

5. CONCLUSION

Il s'agit d'une observation rapportant une forme monosymptomatique oculaire pour laquelle il a été isolé une chlamydia.

La maladie, apparue chez un homme de 36 ans, d'origine nord-africaine, réalisait le tableau d'une panuvéite : associant une uvéite antérieure à un foyer de chorioretinite postérieur.

Il est possible d'émettre une hypothèse expliquant la physiopathologie de la maladie dans ce cas précis :

- on peut penser que ce malade était porteur d'une hypersensibilité générale à laquelle l'uvéa participe. En effet, ce sujet venant d'une zone où les maladies à chlamydia sont endémiques, il avait été très certainement en contact avec ces germes dont on sait qu'ils induisent un état d'hypersensibilité.

- Il est possible qu'à l'occasion d'une nouvelle contamination ou d'un simple réveil d'un foyer infectieux ignoré, il y ait eu sollicitation des réactions de l'organisme avec apparition d'une inflammation uvéale.

La néorickettsie a probablement pénétré dans l'oeil par voie hémotogène (35).

CONCLUSION

Il y a trente ans les trois quarts des uvéites étaient étiquetées et leurs caractères séméiologiques précisés en fonction de chaque étiologie.

Le recul de la syphilis, puis de la tuberculose (considérées alors comme responsables de la maladie dans la plupart des cas), l'apparition d'entités pathologiques nouvelles (toxoplasmose ...), l'apport de microtechniques sérologiques ont modifié toutes nos idées concernant les uvéites (35).

Actuellement à la lumière de nombreuses statistiques, on évalue à environ un tiers le nombre d'uvéites pour lesquelles une étiologie est établie de façon certaine.

Parmi toutes celles qui restent de nature inconnue (ces dernières sont étiquetées ainsi quand un bilan très complet et très codifié a permis d'éliminer : syphilis, leptospirose, sarcoïdose, brucellose, viroses, tuberculose, toxoplasmose, ...). BREGEAT et Coll. pensent qu'un tiers d'entre elles relève d'une étiologie allergique (33) (22).

Les ophtalmologistes estiment prématuré de tenter le moindre travail de synthèse à propos d'une affection dont l'étude est reprise par tous sur de nouvelles bases (35).

En 1955, OFFRET et SARAUX (150) intitulaient un de leurs articles "Que peut-on attendre de l'étude bactériologique de l'humeur aqueuse humaine " ? Ces auteurs inspirés par les travaux d'AMSLER et de VERREY semblent être les derniers en France à s'être consacrés à cette étude.

En effet, depuis, aucun travail d'ensemble n'a été publié sur ce sujet (35). Les méthodes sérologiques, beaucoup plus accessibles, sont à l'origine de cette désaffection pour la recherche des bactéries dans l'humeur aqueuse.

Cependant la fréquence des résultats positifs attribuables à la sérologie d'une part, et à la bactériologie d'autre part, serait du même ordre. Mais la différence réside dans la difficulté à atteindre les prélèvements et à les recueillir en quantité suffisante, pour la bactériologie, et dans l'importance du travail suscité par l'isolement d'un germe.

La preuve certaine de l'étiologie, pour toute maladie infectieuse, devrait être donnée par l'isolement du germe concerné. A défaut, il faut s'appuyer sur une variation notable du taux d'anticorps spécifiques sériques, l'origine de cette variation devant être vérifiée.

Notre isolement s'insère dans cet ensemble comme un encouragement à l'étude bactériologique de l'humeur aqueuse, cette dernière étant accessible par la ponction camérulaire dont l'innocuité est certaine et dont l'usage est maintenant courant en milieu hospitalier.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMOR B., COSTE F. et DELBARRE R. Sur l'origine virale possible du syndrome oculo-urétro-synovial. *Presse Méd.*, 1965, 73, 31, 1825-1830.
2. AMOR B., COSTE F. et DELBARRE R. Mise en évidence, par culture, d'agents du genre *Bedsonia* dans le liquide articulaire en cas de rhumatisme de Fiessinger-Leroy-Reiter. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, 1967, 264, 1365-1367.
3. ALEXANDER J.J. Effect of infection with the meningopneumonitis agents on deoxyribonucleic acid and protein synthesis by its L-cell host. *J. Bact.*, 1969, 97, 653-657.
4. ALEXANDER R.E., CHIANG W.T. Infection of pregnant monkeys and their offspring with TRIC agents. *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 63, n° 5, 1145-1153.
5. ALFANO J.E., PEREZ A.T. Cat-scratch disease. *Amer. J. Ophthal.*, 1963; 55, 99-103.
6. ARMSTRONG J.A. Relation of PLT organisms to the rickettsiae, with special reference to structure and multiplication. *Acta. Virol. Techéosl.*, 1968, 12, n° 1, 15-17.
7. BAKER J.A. A virus causing pneumonia in cats and producing elementary bodies. *J. Exper. Med.*, 1944, 79, 159-172.
8. BANKS J., EDDIE B., SUNG M. et Coll. Plaque reduction technique for demonstrating neutralizing antibodies of chlamydia. *Infection immunity*, 1970, 2, n° 4, 443-447.
9. BARRON A.L., COLLINS A.R. Studies on trachoma agent by double diffusion gel precipitation. *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 63, n° 5, 1487-1491.
10. BASTIN R. Maladies infectieuses. *Collection Médico-Chirurgicale*. Ed. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1971, tome 2.
11. BECKER Y., ZAKAY-RONES Z. Rifampicin a new antitrachoma drug. *Nature*, 1969, 222, n° 5196, 851-853.
12. BEDSON S.P., WESTERN G.T., SIMPSON S.L. Observations on the etiology of psittacosis. *Lancet*, 1930, 1, 235-236.
13. BEDSON S.P.. Immunological studies with the virus of psittacosis. *Brit. J. Exp. Path.*, 1933, 14, 162-170.

14. BEDSON S.P. The psittacosis lymphogranuloma group of infective agents. II. The position of the agents of trachoma, inclusion conjunctivitis and cat scratch disease : the ecology of the agents of the psittacosis-lymphogranuloma group. *J. Roy. Inst. Publ. Health*, 1959, 22, 99-112.
15. BEHCET H. A propos d'une entité morbide due probablement à un virus spécial donnant lieu à une infection généralisée se manifestant par des poussées récidivantes en trois régions principales et occasionnant en particulier des iritis répétées. *Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph.*, 1939, 46, 677-687.
16. BELL S.D., FRAZER C.E.O. Experimental trachoma in owl monkeys. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1969, 18, 568-572.
17. BENEDICT A.A., OBRIEN E., Mc FARLAND C. Antigenic studies on the psittacosis lymphogranuloma venereum group of viruses. III. Detection of ornithosis hypersensitivity in experimentally infected chickens. *Amer. J. Vet. Res.*, 1956, 17, 543-548.
18. BERNKOPF H., ORFILA J., MAYTHAR B. Fluorescent antibodies in the fluid of conjunctival sac of trachoma patients. *Nature*, 1966, 209, n° 5024, 725-726.
19. BIERENT P. Les affections oculaires des rickettsioses chroniques. *Rev. Méd., Lyon*, 1971, 12, 6, 334-336.
20. BIETTI G. WERNER G.H. *Trachoma. Prevention and Treatment.* Ed. Ch. C. Thomas Springfield (Illinois), 1967, 227 pages.
21. BIETTI G.B., BUOGO A., GHIONE M., MILANO C. Skin reactions with several trachoma antigen. *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 63, n° 5, 1513-1520.
22. BLAMOUTIER J., BREGEAT P., SARAUX H., HAMARD H. Etude clinique et étiologique de 500 cas d'allergie oculaire. *Presse Méd.*, 1969, 77, n° 33, 1161-1164.
23. BLAND J.O.W., CANTI R.G. Growth and development of psittacosis virus in tissue cultures. *J. Path. Bact.*, 1935, 40, 231-241.
24. BLOCH-MICHEL E., FAURE J.P., CAMPINCHI R. Physiopathologie de l'uvéite. II. Les applications cliniques. *Rev. Franç. allergologie*, 1971, 11, n° 2, 103-115.
25. BONAMOUR G., Mme BONNET M. Les manifestations oculaires des rickettsioses atypiques et monosymptomatiques. *Rivista italiana del Tracoma et di patologia oculare virale esotica*, 1963, 3, n° 4, 119-144.
26. BONAMOUR G., Mme BONNET M. A propos d'un cas de maladie de Behçet à symptomatologie atypique. *Bull. Soc. Fr. Ophthal.*, 1965, 65, 441-447.

27. BONAMOUR G. Maladies infectieuses, virales et parasitaires.
In "*Progrès en Ophtalmologie*". Ed. Médicales Flammarion, Paris,
1968, 28-36.
28. BONHOURE Ch. Les rickettsioses dans l'étiologie des arachnoïdites opto-
chiasmiques et uvéites. *Ann. Oculist.*, 1956, 189, 644-656.
29. BONNET J.L., De MARIGNY G., SEIGNEURIN J.M. Forme monosymptomatique
de Rickettsiose à *Rickettsia conori* à atteinte oculaire pure. *Bull.*
Soc. Path. Exot., 1969, 62, n° 6, 1006-1011.
30. Mme BORIES M. Contribution à l'étude des néorickettsioses et de leur
manifestations oculaires. *Thèse de Médecine*, Paris, 1956, n° 736.
31. BORISOVA S.M., POPOVA O.M. et TERSKIK H. Preparation of "cold" variant
of an ornithosis strain and investigation of its biological properties.
VOP. VIRUSOL, 1970, 6, 721-723.
32. BREED R.S., MURRAY E.G.D., SMITH N.R. Bergey's Manual of determinative
bacteriology. *Williams and Wilkins*, Baltimore Ed., 1957. 7e ed.
33. BREGEAT P., HAMARD H., BLAMOUTIER J., GOULETQUER J., DENIMAL C.
151 observations d'uvéites allergiques et d'atteintes vasculaires réti-
niennes. Etude étiologique et thérapeutique. *Presse Méd.*, 1971, 79,
n° 36, 1581-1574.
34. CABANEL G., PHELIP X., Mme RENAUDET J., GRAS J.P., SEIGNEURIN J.M.
Etude du liquide et de la membrane synoviale au cours du syndrome de
Behçet. *Rev. Lyon. Méd.*, 1969, 18, n° 17, 657-664.
35. CAMPINCHI R., FAURE J.P., BLOCH-MICHEL E., HAUT J. L'uvéite. Phénomènes
immunologiques et allergiques. *Soc. Fr. Ophtal.*, Ed. Masson & Cie,
Paris, 1970.
36. CAPPONI M., HAIDER F. L'agent du trachome (*chlamydia trachomatis*)
dans le groupe PLT : moyens simples de l'identifier. *C.R. Soc. Biol.*,
1969, 163, 1099-1102.
37. CAVARA V. The role of viruses in the etiology of uveitis. *Acta XVII*
Cong. Ophtal., 1954, 1230-1483.
38. COLLIER L.H., SOWA J. Isolation of trachoma virus in embryonate eggs.
Lancet, 1958, 1, 993-996.
39. COLLIER L.H. The present status of trachoma vaccination studies. *Bull.*
World Health Org., 1966, 34, 233-241.
40. COLLIER L.H. The immunopathology of trachoma : some facts and fancies
Arch. ges. Virusforsch osterr., 1967, 22, n°1 - 2, 280-293.

41. COLLIER L.H., BLYTH W.A., LARIN N.M., TREHARNE J. Immunogenicity of experimental trachoma vaccines in baboons. III. Experiments with inactivated of vaccines. *J. Hyg.*, 1967, 65, 97-107.
42. COLON J.I. The role of folic acid in the metabolism of members of the psittacosis group of microorganisms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 98, 234-239.
43. DAVIS B.D., DULBECCO R., EISEN H.N., GINSBERG H.S., WOOD W.B.Jr. Chlamydia : agents of psittacosis, lymphogranuloma venereum and trachoma. In "*Microbiology*", Ed. Harper and Row, Londres, 1970, 2e édition, 947-959.
44. DAWSON C., THYGESON P., WOOD R., JAWETZ E. Keratitis and other complications in volunteers infected with inclusion conjunctivitis agents. *Rev. Int. Trachome*, 1967, 44, n° 1, 7-14.
45. DEBRE R., CELERS J.H. *Clinique virologique. Collection Médico-chirurgicale.*, Ed. Médicales Flammarion, Paris, 1970.
46. DENIS-LASSALLE J. Uvéites dues aux agents du groupe PLT in "l'uvéite" phénomènes immunologiques et allergiques. *Rapport Soc. Fr. Ophtal.*, 1970, Ed. Masson et Cie, Paris, 1970, 683-688.
47. DESTAING F. Les bedsonioses. *Med. Mal. Inf.*, 1971, 1, 137-145.
48. ELVIN LEWIS M.P.F., CZEKALOWSKI J.W. Haemagglutination by the TRIC group of chlamydia. *J. Med. Microbiol.*, 1971, 4, n° 1, 31-41.
49. EVANS C.A., MOORE G.E. The effects of viruses on intraocular tissues. II. Infections with the virus of Herpes simplex, feline agranulocytosis and ornithosis. *J. Infect. Dis.*, 1950, 87, 1-9.
50. EVANS A.D., PALLIS C.A., SPILLANE J.D. Involvement of the nervous system in Behçet's syndrome, report of three cases and isolation of virus. *Lancet*, 1957, 273, 349-353.
51. FAJARDO R.V. Uvéitis in the Philippines. *Amer. J. Ophtal.*, 1967, 63, 173-174.
52. FAN V.S.C., JENKIN H.M. Glycogen metabolism in chlamydia infected Hela cells. *J. Bact.*, 1970, 104, n° 1, 608-609.
53. FAURE M. Les agents antimicrobiens utilisés sous forme de collyre. *Conf. Lyon. Ophtal.*, 1966, n° 83, 19-26.
54. Mme FONTAINE N., SARAUX H., GANEM J. Rickettsioses et uvéites. *Bull. Mém. Soc. Fr. Ophtal.*, 1960, 73, 491-502.
55. FRANCESCHETTI A., MACH R., CHANAL G. Deux cas de maladie de Nicolas-Favre avec iritis et arthralgies. *Praxis*, 1951, 40, 22-25.

56. FRANCOIS J. Rickettsiae in Ophthalmology. *Ophthalmologica*, 1968, 156, 459-472.
57. FUMAT B. Arthropathies rickettsiennes et néorickettsiennes. *Rev. Méd.*, 1971, 12, n° 6, 323-327.
58. GEAR J.H.S., GORDON F.B., JONES B.R., BELL S.D.Jr.. Nomenclature of isolates of virus from trachoma and inclusion Blenorrhea. *Nature*, 1963, 197, 26-27.
59. GERLOFF R.K., WATSON R.O. The Radioisotope precipitation test for psittacosis group antibody. *Am. J. Ophthal.*, 1967, 63, n° 5, 1492-1498.
60. GERLOFF R.K., RITTER D.B., WATSON R.O. Studies on thermal denaturation of DNA from various chlamydia. *J. Infect. Dis.*, 1970, 121, n° 1, 65-69.
61. GIROUD P. Des agents de la psittacose à ceux du trachome. Agents bedso-niens ou néorickettsiens. *Presse Méd.*, 1969, 77, n° 12, 475-478.
62. GIROUD P. Néorickettsioses. *E.M.C. Maladies infectieuses*, Paris, 1963, 8077 T¹⁰-7, 1-6.
63. GIROUD P., BERNARD J.G., CHEVAT H., MERLEN J.F., PEROT G.J. Thrombo-phlébite à néorickettsie, isolement de la souche. *Bull. Mém. Soc. Méd., Hôp.*, Paris, 1959, 12 juin, 634-638.
64. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N. Zoonoses rickettsiennes et néorickettsiennes exotiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1969, 62, 295-303.
65. GIROUD P., CATHALA J., CLAVEL B., NODOT A., JANET L. Syndromes encéphalolitiques afebriles de l'enfant reagissant à un antigène de la psittacose. *Bull. Mém. Soc. med. Hôp.*, Paris, 1954, 70, 774-776.
66. GIROUD P., COLAS-BELCOUR J. Infections néo-rickettsiennes de l'homme après piqure de *Dermacentor marginatus*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, 50, 194-195.
67. GIROUD P., GAUTHIER-VILLARS P., PFISTER R., OLLIER R. Isolement d'un inframicrobe du groupe néorickettsien à partir d'un ganglion mésentérique dans un cas de pseudo-appendicite. *Bull. Acad. Nat. Med.*, Paris, 1958, 142, n° 13-14, 397-399.
68. GIROUD P., GIROUD M.L. Agglutination des rickettsies, test de séro-protection et réaction d'hypersensibilité cutanée. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1944, 37, 84-92.
69. GIROUD P., GIROUD A., Mme DUMAS N. Une souche de trachome classique provoque expérimentalement l'avortement chez la rate gestante, dans les mêmes conditions que les souches néo-rickettsiennes d'origine humaine ou animale. *Presse Méd.*, 1969, 77, n° 29, 1057.

70. GIROUD P., JADIN J. Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et réactions sérologiques constatées vis à vis d'antigènes néorickettsiens ou proches de la psittacose. *Bull. Acad. Méd.*, 1959, 143, 589-591.
71. GIROUD P., LE GAC P., Mme DUMAS N. Enquête sérologique concernant les lésions oculaires en dehors du trachome. Les rickettsioses et éléments proches interviennent-ils ? *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1959, 36, 606-610.
72. GIROUD P., LE GAC P., Mme DUMAS N., COLAS-BELCOUR J. Le hérisson *Erinaeus europaeus* réservoir de rickettsies ou de néorickettsies et même d'agents du groupe de l'avortement des ovins. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1959, 52, 726-730.
73. GIROUD P., MARINESCO G. Lésions oculo-encéphalitiques provoquées par différentes souches néo-rickettsiennes. *Bull. Acad. Méd.*, 1958, 11 février, 135-152.
74. GIROUD P., ROGER F. L'importance et la raison de l'efficacité du traitement à la cortisone dans les néo-rickettsioses sont démontrées par le mérion infecté expérimentalement. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 octobre 1955, 48, 581-582.
75. GIROUD P., VERMOREL M., BIERENT P. Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infections rickettsiennes ou néorickettsiennes passées ou en évolution mineure contractées de façon apparente ou inapparente. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1966, 59, n° 2, 161-172.
76. GOLUB O.J. A single dilution method for the estimation of LD 50 titers of the psittacosis. L.G.V. group of viruses. *J. Immunol.*, 1948, 59, 71-82.
77. GÖNNERT R. Die Bronchopneumonie, eine neue, Viruskrankheit der Maus. *Zbl Bakt.*, 1941, 147, 161-174.
78. GORDON F.B., ANDREW V.W., WAGNER J.C. Development of resistance to penicillin and to chlortétracycline in psittacosis virus. *Virology*, 1957, 4, 156-171.
79. GORDON F.B., QUAN A.L. Drug susceptibilities of the psittacosis and trachoma agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 98, 261-270.
80. GORDON F.B., QUAN A.L. Isolation of the trachoma agent in cell culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, 118, 354-359.
81. GORDON F.B., HARPER I.A. and coll. Detection of chlamydia (bedsonia) in certain infections of man. I. Laboratory procedures : comparison of Yolk sac and cell culture for detection and isolation. *J. Infect. Dis.*, 1969, 120, n° 4, 451-462.

82. GORET P., JOUBERT L. OUDAR J. L'ornithose, zoonose néorickettsienne. *Biol. Med.*, 1961, 50, 251-311.
83. GRAYSTON J.T. Immunization against trachoma. In First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial disease of man. *WHO*, 1967, 546-559.
84. GREENLAND R.M. A nonlethal mutant of penicilline resistant feline pneumonitis virus. *J. Infect. Dis.* 1961, 108, 287-292.
85. GRIMES J.E., GRUMBLES L.C., MOORE R.W. Complement fixation and hemagglutination antigens from a chlamydial (ornithosis) agent grown in cell cultures. Canada. *J. Comp. Med.*, 1970, 34, n° 3, 256-260.
86. GUYARD M., PERDRIEL G. La responsabilité des rickettsioses en pathologie oculaire. *Bull. Mém. Soc. Fr. Ophtal.*, 1960, 73, 503-508.
87. HAIDER F., DODIN A., CAPPONI M. Etude des antigènes agglutinants, fluorescents et précipitants de l'agent du trachome (chlamydia trachomatis) dans le groupe PLT. *C.R. Soc. Biol.*, 1970, 164, n° 1, 105-109.
88. HAIG D.A., HILLEMANN M.R. Hemagglutination by meningopneumonitis virus and its inhibition by immune sera. *Fed. Proc.*, 1950, 9, 383.
89. HALLAY J. Le syndrome Fiessinger-Leroy-Reiter et ses manifestations oculaires. *Concours Médical*, 1968, 90, n° 48, 8163-8172.
90. HANNA L. Isolation of trachoma and inclusion conjunctivitis in the U.S. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 98, 24-26.
91. HANNA L., MERIGAN T.C., JAWETZ E. Effect of interferon on TRIC agents and induction of interferon by TRIC agents. *Amer. J. Ophtal.*, 1967, 63, n° 5, 1115-1119.
92. HANNA L., DAWSON C., BRIONES O., THYGESON P., JAWETZ E. Latency in human infection with TRIC agents. *J. Immunol.*, 1968, 101, 43-50.
93. HANNA L., MERIGAN T.C., JAWETZ E. Inhibition of TRIC agents by virus induced interferon. *Pro. Soc. exp. Biol.*, 1966, 122, 417-421.
94. HANNA L. Immunofluorescence in chronic TRIC infections of American Indians and Tunisians :influence of Trauma on results of tests. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1971, 136, n° 2, 655-659.
95. HARPER I.A. and coll. Infection by bedsoniae and the possibility of spurious isolation. *Am. J. Ophtal.*, 1967, 63, n° 5, 1064-1081.
96. HILLEMANN M.R. Immunological studies of the psittacosis lymphogranuloma group of viral agents. *J. Infect. Dis.*, 1945, 76, 96-114.

97. HILLEMAND B. Maladie de Fiessinger-Leroy-Reiter. *Presse Méd.*, 1965, 71, n° 45, 1825-1830.
98. HURST W.E., REEVE P. Transmission of the viruses of trachoma, inclusion Blenorrhoea and lymphogranuloma to mice. *Nature*, 1960, 186, 336-338.
99. ISA H.A. Immunoglobulin levels and TRIC antibody levels in acute and chronic TRIC infection. *Rev. Int. Trachome*, 1968, 65, n° 4, 375-380.
100. ISA A.M., HANNA L., JAWETZ E. Diversity of human antibodies to TRIC Agents (chlamydiae) detected by different serologic procedures. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, 130, 1087-1092.
101. JADIN J. Le traitement des néorickettsioses. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 742-752.
102. JADIN J., GIROUD P., VAN WYMEERSCH H. Néorickettsies isolées à partir d'un cas de leuco-encéphalite subaiguë. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1958, 38, n° 2, 189-193.
103. JADIN J., GIROUD P., LE RAY D., WERY M., KAGERUKA P. Importation d'oiseaux exotiques et néorickettsies. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1969, 62, 285-288.
104. JAWETZ E.. Seasonal insusceptibility of embryonated eggs to viruses of trachoma and inclusion conjunctivitis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 98, 31-41.
105. JAWETZ E. Agents of trachoma and inclusion conjunctivitis. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1964, 18, 301-334.
106. JOHNSON W.T., HELWIG E.B. Cat Scratch disease Histopathologic changes in the skin. *Arch. Derm.*, 1969, 100, n° 2, 148-154.
107. JONES B.R., COLLIER L.H. Inoculation of man with inclusion blennorhea virus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 98, 212-228.
108. JONES B.R. Doyne memorial lecture. Prospects in treating viral disease of the eye. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.*, 1967, 87, 537-579.
109. JONES H., RAKE G., STEARNS B. Studies on lymphogranuloma venereum. III. The action of the Sulfonamides on the agent of lymphogranuloma venereum. *J. Infect. Dis.*, 1945, 76, 55-69.
110. KOZIKOWSKI E.H., NAHON N. Interferon induction by the psittacosis agent in guinea pig Leucocyte cultures. *Infection immunity*, 1970, 2, n° 6, 731-734.
111. KRAMER M.J., GORDON F.B. Ultrastructural analysis of the effects of penicillin and chlortétracycline on the development of a genital tract chlamydia. *Infection immunity*, 1971, 3, n° 2, 333-341.

112. LEPINAY A., ORFILA J. et Coll. Etude en microscopie électronique du développement et de la morphologie de chlamydia psittaci dans les macrophages de souris. *Ann. Inst. Pasteur*, 1970, 119, n° 2, 222-231.
113. LEPIE P. Technique de laboratoire en virologie humaine. Ed. Masson, Paris, 1964, 831 pages.
114. LEVADITI J.C., ROGER F., DESTOMBES P. Tentative de classification des chlamydiaceae (Rake, 1955) tenant compte de leurs affinités tissulaires et de leur épidémiologie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1964, 107, 656-662.
115. LEVADITI J.C. Maladies provoquées par les chlamydiaceae, in *Clinique virologique*. Ed. Médicales Flammarion, Paris 1970. Chap. VII, 1047-1055.
116. LIN H.S., MOULDER J.W. Patterns of response to sulfadiazine, D-cycloserine and D-alanine in members of the psittacosis group. *J. Infect. Dis.* 1966, 116, 372-376.
117. LIN H.S. Stability of the nucleic acids of L cells after infection with the meningopneumonitis agent. *J. Bact.*, 1968, 96, 2049-2053.
118. Mc COMB D.E., NICHOLS R.L. Antibodies to trachoma in eye secretions of Saudi Arab children. *Amer. J. Epidemiol.*, 1969, 90, n° 4, 278-284.
119. MACNIE J.P. Ocular lymphogranuloma venereum. *Arch. Ophthalm.* Chicago, 1941, 25, 255-279.
120. MANIRE G.P., MEYER K.F. The toxins of the psittacosis-lymphogranuloma group of agents. I. The toxicity of various members of the PLV group. *J. Infect Dis.*, 1950, 86, 226-232.
121. MANIRE G.P., TAMURA A. Preparation and chemical composition of the cell walls of mature infections dense forms of meningopneumonitis organisms. *J. Bact.*, 1967, 94, 1178-1183.
122. MARSHALL C.L. The relationship between trachoma and piped water in a developing area. *Arch. Environ. Health*, 1968, 17, 215-220.
123. MARTENET A.C. Reiter'sche Erkrankung, Behçet'sches syndrom Bericht der DOG 1969. *J. F. Bergmann Verlag*, München, 1970, 306-311.
124. MARTENET A.C. Virus et uvéites. Ed. Doin, Paris, 1971, 136 pages.
125. MERIGAN T.C., HANNA L. Characteristics of interferon induced in vitro and in vivo by a TRIC agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966, 122, 421-424.
126. MEYER K.F., EDDIE B., YANAMURA H.Y. Ornithosis (psittacosis) in pigeons and its relations to human pneumonitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 49, 609-611.

127. MEYER K.F. The host spectrum of psittacosis lymphogranuloma venereum (PL) agents. *Am. J. Ophthalmology*, 1967, 63, n° 5, 1225-1246.
128. MEYER K.F., EDDIE B., SCHACHTER J. Psittacosis-lymphogranuloma venereum agents. *Diagnostic procedures for viral and rickettsial infections*, Lennette and Schmidt Ed., 1969, 869-903.
129. MEYER K.F. The present status of psittacosis ornithosis. *Arch. environ. Health*, 1969, 19, n° 4, 461-466.
130. MITZEL J.R., WRIGHT G.G., SWACK N.S. Cross immunity among strains of chlamydia psittaci. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1970, 135, n° 3, 944-946.
131. MISUI Y., KITAMURO T., ENDO K., MATSUMURA K. Trachoma and inclusion conjunctivitis agents adaptation to Hela cell cultures. *Sciences*, 1964, 145, 715-716.
132. MITROVIC D., KAHN M.F., RYCKEWAERT A., De SEZE S. Etude en microscopie électronique des inclusions présentes dans les cellules de type macrophagique du liquide synovial au cours d'un cas de syndrome de Behçet. *Sem. Hôp., Paris*, 44, 2527-2532.
133. MIYAGAWA Y., MITAMURA T., YAOI H., ISHI N., NAKAJIMA N., OKANISHI J., WATANABE S., SATA K. First report : Studies on the virus of lymphogranuloma inguinale Nicolas, Favre and Durand. Cultivation of the virus on the chorio-allantoic membrane of the chicken embryo. *Jap. J. Exp. Med.*, 1935, 13, 733-738.
134. MOLLARET P., REILLY J., BASTIN R., TOURNIER P. La découverte du virus de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation. *Presse Méd.*, 1951, 59, 681-682 ; 701-704.
135. MORAX P.V., SARAUX H., MODAY S., COSCAS G. Les manifestations oculaires des rickettsioses et néorickettsioses. *Ann. Oculist.*, 1961, 194, 929-956.
136. MORTADA A., IMAM Z.E. Virus etiology of Behçet's syndrome. *Brit. J. Ophthalm.*, 1964, 48, 250-259.
137. MOULDER J.W., NOVOSEL D.L., OFFICER J.E. Inhibition of the growth of agents of the psittacosis group by D-cycloserine and its specific reversal by D-alanine. *J. Bact.*, 1963, 85, 707-711.
138. MOULDER J.W. The psittacosis Group as Bacteria : Ciba lectures in microbial Biochemistry. *Wiley, N.Y.*, 1964.
139. MOULDER J.W. The relation of the psittacosis group (Chlamydiae) to bacteria and viruses. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1966, 20, 107-130.

140. MYERS R.M., CAREY D.E., REUBEN R., ARNSTEIN P., GEORGE S. Isolation of a bedsonial agent in Vellore (South India) from the blood of grey gerons. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1969, 18, 58-60.
141. NABLI B., TARIZZO M.L. Coloration des microorganismes du groupe PLT par la méthode de Gimenez modifiée. *Bull. Org. Mond. Santé, Suisse*, 1967, 37, n° 1, 53-54.
142. NABLI B. Isolement et culture en série de souches d'agents de la conjonctivite et de la cervicite à inclusions. *Bull. World Health Org.*, 1969, 40, n° 3, 365-373.
143. NATAF R., LEPINE P., BONAMOUR G. *Oeil et virus*. Ed. Masson, Paris, 1960.
144. NATAF R., COSCAS G. Trachome. *E.M.C. Maladies Infectieuses*, Paris, 1971, 8074 A10 4, 1-6.
145. NICHOLS R.L., BELL Jr. S.D., HADDAD N.A., BOBBA A. Studies on trachoma VI. Microbiological observations in a field trial in Saudi Arabia of bivalent trachoma vaccine at three dosage levels. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1969, 18, n° 5, 723-730.
146. NIGG C. Unidentified virus which produces pneumonia and systemic infection in mice. *Science*, 1942, 95, 49-50.
147. NORTON L., WALTER M.D. Chlamydial infection in Reiter's syndrome. *Ann. Rev. Med.*, 1969, 20, 351-356.
148. OH J.O., TARIZZO M.L. Ocular lesions Induced by the trachoma agent in rabbits. *J. Bact.*, 1969, 97, n° 3, 1042-1047.
149. OH J.O., OSTLER H.B., SCHACHTER J. Protective effect of a synthetic polynucleotide complex (Poly I.C.) on ocular lesions produced by trachoma agents in rabbits. *Infection immunity*, 1970, 1, n° 6, 566-573.
150. OFFRET G., SARAUX H. Que peut-on attendre de l'étude bactériologique de l'humeur aqueuse humaine ? *Presse Méd.*, 1955, 74, 1513-1515.
151. ORFILA J. Etude de l'action cytopathogène du virus de la lymphogranulomatose vénérienne en culture de tissu. *Ann. Inst. Pasteur*, 1962, 102, 249-255.
152. OSTLER H.B., SCHACHTER J., DAWSON C.R. Ocular infection of rabbits with bedsonia isolated from a patient with Reiter's Syndrome. *Invest. Ophthal.*, 1970, 9, 256-262.
153. PAGE L.A. High body temperature of pigeons and sparrows as a factor in their resistance to an agent of the psittacosis group. *Bull. Wildlife Dis Ass.*, 1965, 1, 49-53.

154. PAGE L.A. Revision of the family chlamydiaceae Rake (Rickettsiales) ; unification of the psittacosis, lymphogranuloma venereum, trachoma group of organisms in the genus chlamydia jones, Rake and stearns, 1945, *Int. J. Syst. Bact.*, 1966 , 16, 223-252.
155. PAGE L.A. Proposal for the recognition of two species in the genus chlamydia jones, Rake and Stearns, 1945, *Int. J. System. Bact.*, 1968, 18, 51-66.
156. PAGES R., PAQUE A. , DORNONCOURT. Présence of inclusion bodies morphologically identical with those of trachoma in the mucous membrane of the uterine cervix of 50 % of female sufferers from trachoma examined. *Rev. Int. Trachome*, 1970, 46, n° 2, 175-181.
157. POLLARD M., TANAMI Y. Cytochemistry of trachoma virus replication in tissue cultures. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 98, 51-61.
158. POSTIC S. Quelques aspects particuliers concernant le rapport entre la conjonctivite à inclusions et le trachome. *Ann. Oculist.*, 1969, 202, n° 3, 219-231.
159. RAKE G., JONES H.P. Studies on lymphogranuloma venereum. I. Development of the agent in the yolk sac of the chicken embryo „ *J. Exp. Med.*, 1942, 75, 323-338.
160. RAKE G., JONES H.P. Studies on lymphogranuloma venereum. II. The association of specific toxins with agents of the lymphogranuloma-psittacosis group. *J. Exp. Med.*, 1944, 79, 463-485.
161. RAKE G. The initial body and the plaque form in the chlamydozoaceae. *J. Bact.*, 1947, 54, 637-640.
162. REEVE P., GRAHAM D.M. A neutralization test for trachoma and inclusion Blenorrhoeae viruses grown in Hela cultures. *J. Gen. Microbiol.*, 1962, 27, 177-180.
163. RHODES A.J., V. ROOYEN C.E. *Textbook of Virology*, 5e ed. Williams and Wilkins C.O., Baltimore 1968.
164. RIERA M.C., BARRON A.L. Reactions with hemagglutinin of psittacosis agent in gel diffusion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1970, 135, n° 3, 594-597.
165. ROBERTS W., GRIST N.R., GIROUD P. Human abortion associated with infection by ovine abortion agent. *Brit. Med.*, 1967, 4, 37.
166. ROTA T.R., NICHOLS R.L. Infection of cell cultures by trachoma agent : enhancement by DEAE-Dextran. *J. Infect. Dis.*, 1971, 124, n° 4, 419-421.

167. ROUSSELIE F., HAUT J. Les manifestations uvéales des rickettsioses et néo-rickettsioses in "l'uvéite" phénomènes immunologiques et allergiques. *Rapport Soc. Fr. Ophtal.*, 1970. Ed. Masson, Paris, 1970, 689-697.
168. SAN PIN WANG, GRAYSTON J.T. Immunologic relationship between genital TRIC, lymphogranuloma venereum, and related organisms in a new micro-titer indirect immunofluorescence test. *Am. J. Ophtal.*, 1970, 70, n° 3, 367-374.
169. SATANI Y., SANO J. Experimental studies on lymphogranuloma inguinale. *Jap. J. Exp. Med.*, 1936, 14, 523.
170. SCHACHTER J., BARNES M.G., JONES J.P. Jr., ENGELMAN E.P., MEYER K.F. Isolation of bedsoniae from the joints of patients with Reiter's syndrome. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966, 122, 283-287.
171. SCHACHTER J. Isolation of bedsoniae from human arthritis and abortion tissues. *Am. J. Ophtal.*, 1967, 63, n° 5, 1082-1086.
172. SCHACHTER J., SMITH D.E., DAWSON C.R. and Coll. Lymphogranuloma venereum. I. Comparison of the Frei test, complement fixation test and isolation of the agent. *J. Infect. Dis.*, 1969, 120, n° 3, 372-375.
173. SCHACHTER J., MEYER K.F. Lymphogranuloma venereum. II. Characterization of some recently isolated strains. *J. Bact.*, 1969, 99, n° 3, 636-638.
174. SCHACHTER J. Recommended criteria for the identification of trachoma and inclusion conjunctivitis Agents. *J. Infect. Dis.*, 1970, 122, 105-107.
175. SCHACHTER J., OSTLER H.B., MEYER K.F. Human infection with the agent of feline pneumonitis. *Lancet*, 1969, 2, n° 7605, 1063-1065.
176. Mme SCHIFF-WERTHEIMER S., GIROUD P., SCHNEIDER J., GRELIER J. Les méningo uvéo-papillites par rickettsia conori agent de la fièvre boutonneuse. *Bull. Mem. Soc. Fr. Ophtal.*, 1953, séance du 16 mai, fasc. 5.
177. SCOURAS J., SEDDIK N., ROSSELET E. Les inflammations uvéales (réflexions après 20 ans d'observations sanatoriales). *Ophthalmologica*, 1971, 162, 11-20.
178. SEIGNEURIN J.M. Du typhus aux rickettsioses. *Thèse de Médecine*, Grenoble, 1968, n° 24.
179. SERBESOV V., OGNYANOUD D., ALEXANDROV E., MAKAVEEVA E. A study on the diagnostic possibilities of the immunofluorescence titration method in the enzootic abortion of sheep. *Rev. Roum. inframicrobiol.*, 1969, 6, n° 1, 65-70.
180. SEZER F.N. The isolation of virus as the cause of Behçet's disease. *Am. J. Ophtal.*, 1953, 36, 301-315.

181. SIE-BOEN-LIAN. Isolation of a chlamydia Like Agent in essential conjunctival atrophy and chronic follicular conjunctivitis. *Ophthalmologica*, 1971, 163, 56-62.
182. SÔHIER R. *Diagnostic des Maladies à Virus*. Ed. Médicales Flammarion, Paris, 1964, 457-501.
183. SOHIER R. Infections à "Bedsonia", 1966, 455. in *Diagnostic des Maladies à virus*. Ed. Médicales flammarion, Paris 1964.
184. SOHIER R. Méthodes générales de diagnostic, 1971, in *Diagnostic des Maladies à virus*. Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1964.
185. STAMP J.T., Mc EWEN A.D., WATT J.A.A., NIBSET D.I. Enzootic abortion in ewes. I. Transmission of the disease, *Vet. Rec.*, 1950, 62, 251-254.
186. STELZNER A., LINSS W., UMLAND T. Taxonomie, Morphologie, und antigenat der ornithose erreger. *Z. Ges. Hyg.*, 1970, 16, n° 11, 872-879.
187. STORZ J., PIERSON R.E., MARRIOTT M.E. Isolation of psittacose agent from follicular conjunctivitis of sheep. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1967, 125, 857-860.
188. STORZ J. Chlamydia and chlamydia induced diseases. Ed. Charles C. Thomas. Springfield (Illinois), 1971, 358 pages.
189. STRAUSS J., SERY V. Ornithose in der CSSR Epidemiologische virologische Aspekte. *Arch. Exp. Vet. Med.*, 1964, 18, 61-75.
190. STRAUSS J., SEEMAN J., JAROS Z. Psittacosis in imported parrots, its quick diagnosis by using the Coons technique confirmed by isolation of the causitive agent. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. Czechosl.*, 1967, 11, n° 3, 292-300.
191. TAMURA A., MANIRE G.P. Effect of penicillin on the multiplication of meningopneumonitis organisms (chlamydia Psittaci). *J. Bact.*, 1968, 96, 875-880.
192. TAMURA A., MATSUMOTO A., MANIRE G.R., HIGASHI N. Electron microscopic observations on the structure of the enveloppes of nature elementary bodies and developmental reticulate forms of chlamydia psittaci. *J. Bact.*, 1971, 105, n° 1, 355-360.
193. T'ANG F.F., CHANG H.L., HUANG Y.T., WANG K.C. Studies on the etiology of trachoma with special reference to isolation of the virus in chick embryo. *Chin. Med. J. Pekin*, 1957, 75, 429-446.

194. TARIZZO M.L., NABLI B. Etudes sur le trachome. 10. isolement d'une souche de virus du groupe PLT à partir d'un avorton de brebis et étude de ses rapports avec le virus du trachome. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1966, 34, 5, 683-692.
195. TARIZZO M.L., NABLI B. Development and morphology of the agent of enzootic abortion of ewes and other Bedsoniae in Hela cells. *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 63, n° 5, 1215-1225.
196. TARIZZO M.L., SOHIER R. Les infections du groupe trachome conjonctivite, urétrite et cervicite à inclusions, 1969, in "*Diagnostic des Maladies à virus*" Ed. Médicale Flammarion, Paris, 1964, 502-520.
197. THOMAS C.H., CORDIER J., ALGAN B. Les uvéites à rickettsies. *Bull. Mem. Soc. Fr. Ophthal.*, 1960, 73, 549-556.
198. THYGESON P. The etiology of inclusion Blenorrhea. *Amer. J. Ophthal.*, 1934, 17, 1019-1026.
199. THYGESON P., HOGAN M.J., KIMURA S.J. Observations on uveitis associated with viral disease. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.*, 1957, 45, 333-352.
200. TRIBBY T.T.E., MOULDER J.W. Inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in synchronized populations of L cells infected with chlamydia Psittaci. *Infection Immunity*, 1971, 3, n° 2, 363-364.
201. TURNER W., GORDON F.B. Indirect hemagglutination with the trachoma agent and related organisms. *J. Bact.*, 1954, 87, 1251-1252.
202. TURK J.L. Processus immuns affectant l'oeil et le système nerveux. In *immunologie Médicale*, Ed. Masson, 1971, 199-206.
203. VEDROS N.A. Species specific antigens from trachoma and inclusion - conjunctivitis agents. *J. Immunol.*, 1967, 99, n° 6, 1183-1186.
204. VERIN Ph. Pathologie infectieuse. Revue de la littérature. *Arch. Ophthal.*, 1971, 31, 71-109.
205. WANG S.P., GRAYSTON J.T. Pannus with experimental trachoma and inclusion conjunctivitis agent infection of Taiwan Monkeys. *Amer. J. Ophthal.*, 1967, 63, 5, 1133-1145.
206. WEISS E., DRESSLER H.R. Investigation of the stability of the trachoma agent. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 98, 250-260.
207. WEISS E. Comparative metabolism of rickettsiae and other host dependant bacteria. *Zbl. Bakt.*, 1968, 206, 292-298.

208. WEISS E., WILSON N.N. Role of exogenous adenosine triphosphate in catabolic and synthetic activities of chlamydia Psittaci. *J. Bact.*, 1969, 97, 719-724.
 209. WILLIAMS T.D., NAHON N. Serum neutralization anti IgG test for psittacosis. *Infection Immunity*, 1970, 2, n° 1, 7-10.
 210. WRIGHT G.G., SWACK N.S., MITZEL J.R. Antigenicity of Psittacosis vaccines killed by ionizing radiation. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, 131, n° 3, 858-860.
 211. WYMAN H., RIGBY C., WILT J.C., HILDES J.A. The significance of antibody to the psittacosis LGV group antigen. *Canada J. Microbiol.*, 1969, 15, 1173-1178.
-

TABLE DES MATIERES

LES CHLAMYDIA

Introduction	p. 5
Caractères généraux	17
Diagnostic biologique des affections à Chlamydia ..	26
Pouvoir Pathogène	50
Epidémiologie	57
Traitement et prophylaxie des affections à Chlamydia	64

L'OEIL ET LES CHLAMYDIA

Affections oculaires à Chlamydia chez l'homme	73
Uvéites expérimentales à Chlamydia chez l'animal ..	78
Physiopathologie de l'uvéite d'origine infectieuse.	80
Bref Rappel anatomique	82

MISE EN EVIDENCE D'UNE CHLAMYDIA DANS L'HUMEUR AQUEUSE AU COURS D'UNE UVEITE RECIDIVANTE

Observation	87
Diagnostic au Laboratoire	90

CONCLUSION

102

BIBLIOGRAPHIE

104

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble le 15 avril 1972

Le Doyen de la Faculté de Médecine
G. CABANEL

